



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Aktuelle Entwicklungen der Chirurgischen Therapie des Oesophagus- und Magenkarzinoms

Gutschow, C A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-168292>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Gutschow, C A (2018). Aktuelle Entwicklungen der Chirurgischen Therapie des Oesophagus- und Magenkarzinoms. Schweizer Krebs-Bulletin = Bulletin Suisse du Cancer:345-349.

Dezember 2018

04

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 38



SCHWEIZER KREBSBULLETIN BULLETIN SUISSE DU CANCER

Onkologie- und Hämatologiezentrum
Thun-Berner Oberland
S. 350-357

Schwerpunkt:
Ösophagus- und Magentumoren

Obituary

- 311 Wilhelm Krek, 1962-2018
G. Zulian, K. Kramis, T. Cerny, R. Marti, N. Hynes

Editorial

- 313-314 Fortschritte in der Behandlung des Ösophagus- und Magenkarzinoms
A. Wicky
315-316 The future of cancer registration in Switzerland
G. Nosedà

Pressespiegel

- 318-326 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 328-329 Bessere Rahmenbedingungen für betreuende und pflegende Angehörige
F. Lenz

Nationale Strategie gegen Krebs

- 331 Update der Nationalen Strategie gegen Krebs
M. Rötthlisberger

Ein kontroverses Thema:**Multidisziplinäre Tumorboards**

- 332-334 Multidisciplinary Approach to Cancer: A True Progress
A. Costa
335-337 The case against multidisciplinary tumour boards
M.F. Fey

Schwerpunktthema:**Ösophagus- und Magentumoren**

- 338-341 Das Ösophaguskarzinom: Ein Tumor mit vielen Variablen
T. Rubstaller
342-344 Advances in the treatment of gastric cancer
P. Saletti
345-349 Aktuelle Entwicklungen der chirurgischen Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms
C.A. Gutschow

Swiss Cancer Center: Thun-Berner Oberland

- 350-357 Onkologie- und Hämatologiezentrum Thun-Berner Oberland
J.-M. Lütthi, D. Rauch, U. Gick, M. Solenthaler, H. Burmeister, M. Sauter, A. Winkler, A. Lütthi, V. Flügel

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 359 SAKK 07/17 – Behandlung von Nierenzellkarzinom durch Kombinationsimmuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab
360-361 HOVON 103 SEL-SAKK 30/10 – Evaluation der Effizienz und Toxizität von Selinexor bei AML

KFS Krebsforschung Schweiz

- 362 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen
Dépôt des demandes de subsides et de bourses
363 Patientenwissen und Versicherungsdaten
364-367 Klinische und translationale Krebsforschung in der Schweiz
A. Uster, P. Janich, R. Marti

KLS Krebsliga Schweiz

- 368 Das Q-Label steht für Qualität in der Brustkrebs-Behandlung
369-371 «Let's talk access» – Eine europäische Koalition prangert die wichtigsten Probleme im Zusammenhang mit dem Zugang zu Krebsbehandlungen an
D. Kobler
372-374 «Let's talk access»; une coalition européenne épinge les principaux dysfonctionnements liés à l'accès aux traitements contre le cancer
D. Kobler

- 375 Pirmin Schwegler und Bea Heim ausgezeichnet
376 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

- 377-381 Die akute myeloische Leukämie im Kindes- und Jugendalter
N.-X. von der Weid

NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration

- 383-389 Incidence and Mortality trends of Gastric Cancer in Switzerland 1988-2014
A. Schmidt, A. Fleischmann, M. Lorez, S. Robrmann, and the NICER Working Group

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 391 Onkologiepflegepreis 2019
Aus der Praxis für die Praxis – Innovationen und Entwicklungen in der Onkologiepflege
391 Prix Soins en Oncologie 2019
De la pratique pour la pratique – Innovations et développement en soins en oncologie
392 Ausschreibung: Preis für die besten Forschungsprojekte im Bereich Onkologiepflege
392 Mise au concours: Prix des meilleurs projets de recherche dans le domaine des soins en oncologie
393-394 Dermatologische Reaktionen: Herausforderungen und Chancen für das Behandlungsteam
C. Kern Fürer
395 Weiterbildungsangebote 2019 der Onkologiepflege Schweiz

healthbook.ch**The independent online medical journal and source of medical information**

- 396-399 healthbook: The Latest Developments and Insights in Oncology and Hematology at Your Fingertips
E. Heitlinger, G. Manzella, K. Belzar, S. Holm

Cooperative Groups

- 400 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki-Voser
401 IBCSG 23-02
H. Roschitzki-Voser
401 POSITIVE
M. Ruggeri
402 HOHO
M. Ruggeri

Der seltene Fall

- 404-407 Pregnancy in the follow-up of gestational trophoblastic neoplasia: case report and review of the literature
T. Weber, A. Zettl, J. Wampfler, M. Zweifel, Y. Chittazhatbu Kurian Kuruvilla

Kongressbericht

- 409-410 Inaugural AACR International Meeting
Advances in Malignant Lymphoma: Maximizing the Basic-Translational Interface for Clinical Application, Boston (MA), USA, June 2018
F. Spriano

Autorenhinweise**Agenda****Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 1/2019: Palliative Care**

Eingabetermine 2019 → Nr. 1/2019: 14. Januar – Nr. 2/2019: 8. April – Nr. 3/2019: 8. Juli – Nr. 4/2019: 9. September
Erscheinungsdaten 2019 → Nr. 1/2019: Ende März – Nr. 2/2019: Ende Juni – Nr. 3/2019: Ende September – Nr. 4/2019: Ende November

REDAKTION

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona
Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, Email: sabina.briner@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Verantwortlich: Flurina Hoffmann, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, Email: flurina.hoffmann@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer
Direktor: Dr. Rolf Heusser, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
Präsident: Prof. Dr. Roland Ammann, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
Tel. 031 632 21 11, Fax 031 632 95 07, Email: roland.ammann@insel.ch

KLS

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
Verantwortlich: Flavia Nicolai, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 94 13, Fax 031 389 91 62, Email: flavia.nicolai@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
Verantwortlich: Dr. Ori Schipper, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: ori.schipper@krebbsforschung.ch

ISREC

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung
Responsable at interim: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Batiment SV, Station 19, 1015 Lausanne
Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, Email: dh@epfl.ch

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
Responsable: PD Dr. Dr. Kathrin Zaugg, Stadtspital Triemli, Klinik für Radio-Onkologie, Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
Tel. 044 416 35 50, Email: kathrin.zaugg@triemli.zuerich.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen
Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, Email: info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

SGPO

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie
Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, Email: kontakt@psycho-onkologie.ch

SGMO

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale
Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern
Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

healthbook.ch

Dr. Ellen Heitlinger, the independent online medical journal and source of medical information.
For physicians, researchers and healthcare professionals.
healthbook.ch, Bahnhofstrasse 17, CH-6403 Küsnacht am Rigi
Tel. 041 768 53 53, Fax 041 768 53 40, Email: ellen.heitlinger@healthbook.ch, www.healthbook.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

AbbVie AG
Amgen Switzerland AG
Astellas Pharma AG
AstraZeneca AG
Bayer (Schweiz) AG
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
Bristol-Myers Squibb SA
Celgene GmbH
Eli Lilly (Suisse) SA
Genomic Health Intl' Sàrl
Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Incyte Inc.
IPSEN Pharma GmbH
Janssen-Cilag AG
Jazz Pharmaceuticals
Lipomed AG
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG
Mundipharma Medical Company
Novartis Pharma (Schweiz) AG
Pfizer AG

PharmaMar S.A.
Pierre Fabre Pharma AG
Roche Pharma (Schweiz) AG
Sandoz Pharmaceuticals AG
Sanofi-Aventis (Schweiz) AG
Shire
Takeda Pharma AG
TESARO Bio GmbH
Teva Pharma AG
Vifor AG

Wilhelm Krek 1962-2018



Die Krebsliga Schweiz und die Stiftung Krebsforschung Schweiz nehmen Abschied von Prof. Dr. Wilhelm Krek, der am 29. August im Alter von erst 56 Jahren verstorben ist. Er bleibt den beiden Organisationen in bester Erinnerung und ehrenvollem Andenken.

Willy Krek ist im österreichischen Kärnten aufgewachsen und hat an der Technischen Universität in Graz studiert. Dann führte ihn sein akademischer Weg erstmals in die Schweiz, wo er am ISREC in Lausanne seine Doktorarbeit abschloss. Später folgten Forschungsaufenthalte an der Universität Harvard und dem Dana-Farber Cancer Institute in Boston, bevor er am Friedrich-Miescher-Institut in Basel seine eigene Forschungsgruppe gründete und schliesslich im Jahr 2003 als Professor für Zellbiologie an die ETH Zürich berufen wurde.

Dank seines ansteckenden Enthusiasmus, seiner Leidenschaft für die Wissenschaft und seinen visionären Denk- und Forschungsansätzen entwickelte er sich dort zur Schlüsselfigur für den Aufbau der molekularen Gesundheitswissenschaften und der personalisierten Medizin. Willy Kreks grosses Engagement ermöglichte es ihm, zwischen Grundlagenwissenschaft und medizinischer Anwendung immer wieder Brücken zu bauen. Seine Arbeiten mündeten in zahlreiche wissenschaftliche Publikationen, sie waren auch Ausgangspunkt für die Gründung von mehreren Start-Up-Unternehmen. Seine Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente gegen Krebs. Nun ist er leider selber diesem Leiden – einem fortgeschrittenen Glioblastom – erlegen.

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) schätzt sich dankbar und froh, Willy Kreks wissenschaftliche Karriere schon sehr früh gefördert zu haben: Seit 1995 hat die KFS mehr als ein halbes Dutzend Forschungsprojekte geprüft und unterstützt, die Willy Krek erfolgreich eingegeben und durchgeführt hat. Zu erwähnen ist hier insbesondere der so genannte Collaborative Cancer Research Grant, mit dem

Krek zusammen mit Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik und der Grundlagenforschung ein Netz zur Erforschung und zur optimierten Behandlung von Prostatakrebs aufspannte. Zudem stand Krek auch der Wissenschaftlichen Kommission mit Gutachten von weiteren Forschungsprojekten zu Diensten.

Auch die Krebsliga Schweiz (KLS) hat das aussergewöhnliche Talent von Willy Krek rasch erkannt – und ihm schon im Jahr 2001 den Robert Wenner-Preis für seine Untersuchungen der Zellteilungsstörungen verliehen. Mit diesem Preis anerkennt die Krebsliga Schweiz herausragende Arbeiten aus dem gesamten Spektrum der Krebsforschung, die von jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unter 45 Jahren erbracht werden. Im gleichen Jahr hat Willy Krek auch den mit einer Million Franken dotierten Dr. Josef Steiner Krebsforschungspreis gewonnen. Mit Wohlwollen und Bewunderung hat die KLS auch die darauffolgenden wissenschaftlichen Errungenschaften sowie die Gründung und den Aufbau von mehreren Forschungs- und Kompetenzzentren zur Kenntnis genommen.

Für die KLS ist es eine Ehre, dass die Trauerspenden ihr zukommen. Sie fühlt sich in ihren Bestrebungen gestärkt, für ihre Vision einzustehen: Für eine Welt, in der weniger Menschen an Krebs erkranken, weniger Menschen an den Folgen von Krebs leiden und sterben, mehr Menschen von Krebs geheilt werden und Betroffene und ihre Angehörigen in allen Phasen der Krankheit und im Sterben Zuwendung und Hilfe erfahren.

Gilbert Zulian, Präsident Krebsliga Schweiz

Kathrin Kramis, CEO Krebsliga Schweiz

Thomas Cerny, Präsident Stiftung Krebsforschung Schweiz

*Rolf Marti, Leiter Geschäftsstelle Stiftung
Krebsforschung Schweiz*

Nancy Hynes, Präsidentin Wissenschaftliche Kommission

Fortschritte in der Behandlung des Ösophagus- und Magenkarzinoms

Die Diagnostik und Therapie von Karzinomen der Speiseröhre und des Magens entwickeln sich kontinuierlich weiter. Was sind die Schlaglichter dieser Entwicklung und welche Lektionen lernen wir daraus?

Fangen wir mit der Prävention an. Der wichtigste Fortschritt in den letzten Hundert Jahren war die Erfindung des Kühlschranks. Die Kühlung macht den Einsatz von Pökelsalz zur Haltbarmachung von Lebensmitteln unnötig. Damit hat dieses einfache Gerät nur schon in der Schweiz Tausende Menschen davor bewahrt, einen Tumor der Speiseröhre oder des Magens zu entwickeln. Niemand hat bisher den Einsatz des Kühlschranks bezüglich gewonnener QALYS (quality adjusted life years) untersucht, aber ich würde vorhersagen, dass die Analyse äusserst positiv ausfallen würde.

Bei der Behandlung des lokalisierten Ösophagus- und Magenkarzinoms spielt die Chirurgie die erste Geige. Hier lauten die Schlagworte minimal-invasiver Ansatz, Roboter-assistierte Operation und perioperatives Management der Patientinnen und Patienten. Der Umfang der Lymphknotenresektion hat im letzten Jahrzehnt zugenommen und umfasst beim Ösophagus die en-bloc Lymphadenektomie der abdominalen und thorakalen Kompartimente, beim Magenkarzinom die D2-Resektion. Die Spezialisierung des Behandlungsteams und die Kosten steigen in diesem Bereich beträchtlich. Zusammen mit dem Wunsch nach einer qualitativ hochstehenden chirurgischen Behandlung, treiben diese Faktoren die Diskussion um eine weitere Zentralisierung der operativen Therapie an. Der Artikel von Prof. Gutschow zeigt eindrücklich, welche Fortschritte in der Chirurgie erzielt wurden und welche Herausforderungen in den nächsten Jahren auf uns warten. Der gezielte Einsatz der Radiotherapie sowie der prä-, peri- oder postoperativen Chemotherapie kann die Resultate der Chirurgie zusätzlich verbessern. Die klassische Radiochemotherapie ist in diesem Setting erfolgreich, wohingegen wir mit Blick auf die neuen zielgerichteten und Immun-Therapien immer noch auf positive Studienresultate warten. Hoffen wir, dass es in den nächsten Jahren positive Daten zum adjuvanten Einsatz der Immuntherapien in diesem Bereich geben wird.

Beim metastasierten Karzinom des Ösophagus und des Magens waren die Fortschritte in den letzten Jahren eher graduell als disruptiv. Für viele Patienten gab es wenige, für wenige Patienten aber klinisch hoch relevante Fortschritte. Die Artikel der Kollegen Ruhstaller und Saletti werfen ein Licht darauf.

Für eine Gruppe von Patienten mit metastasierten oberen GI-Tumoren, insbesondere diejenigen mit einer Mismatch Repair Deficiency (MMR-D), hat sich die Behandlung radikal geändert. MMR-D führt dazu, dass eine Tumorzelle eine hohe Anzahl von Neoantigenen exprimiert und damit gegenüber dem Immunsystem vulnerabel wird. Eine Therapie mit Immun-Checkpoint Inhibitoren, neuerdings mit einer Kombination von CTLA4- und PD1-Hemmern, hat das Potential, den Verlauf der Erkrankung fundamental zum Besseren zu wenden. Von den Magenkarzinomen sind ca. 10% MMR-D. Leider ist die Frequenz von MMR-D bei Ösophaguskarzinomen und Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs viel niedriger und liegt im Bereich von 0.5%. Mutationen der DNA-Polymerase, v.a. Pol-ε, führen zu noch mehr Neoantigenen als MMR-D. Wie häufig diese Mutationen bei oberen GI-Tumoren sind und ob Checkpoint-Inhibitoren die gleiche Wirkung wie bei MMR-D Tumoren haben, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Eine zweite Gruppe von oberen GI-Tumoren, welche möglicherweise ein günstiges Ansprechen auf Immuntherapien zeigen, sind EBV-positive Magenkarzinome. Auch hier wurden bei einer Behandlung mit anti-PD1 Antikörpern eindrückliche Ansprechraten und ein langes Therapieansprechen gezeigt. 5-10% der Magenkarzinome sind

EBV-positiv. Wie bei MMR-D, liegt der Anteil der EBV-positiven Ösophaguskarzinome nahe bei null, sodass auch hier ein Benefit leider nur für Patienten mit Magenkarzinomen vorhanden ist.

Für alle anderen oberen GI-Tumoren, also immer noch fast 100% der Ösophaguskarzinome und über 80% der Magenkarzinome, basiert die Behandlung weiterhin auf einer palliativen Chemotherapie, im Falle des Magens unterstützt von anti-angiogenetischen Substanzen. Die ATTRACTION-2 Studie hat den Einsatz von anti-PD1 Antikörpern bei Patienten mit Magenkarzinomen untersucht. Der Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren in der dritten Linie zeigte einen gewissen Benefit, aber es ist klar, dass Patienten mit MMR-D oder EBV-positiven Tumoren viel mehr von der Therapie profitieren als die übrige Population. Bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen und unselektionierten Magenkarzinomen ist eine Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor deshalb ungenügend. Studien mit Kombinationen aus verschiedenen Immuntherapien sowie Immuntherapien und Chemo- oder Radiotherapie sind unterwegs.

Auch bei den onkologischen Systemtherapien steigen die Kosten stark. Hier steht allerdings weniger die Frage nach einer Zentralisierung als vielmehr die Diskussion um die adäquate Selektion der Patienten im Vordergrund. Damit weitere Fortschritte bei der Behandlung von Neoplasien der Speiseröhre und des Magens möglich sind, ist es unumgänglich, dass wir die Biologie der Erkrankung besser verstehen. Das hilft uns sowohl bei der Auswahl geeigneter Ziele für die medikamentöse Therapie wie auch bei der Identifikation von Patienten, die einen realen Nutzen aus einer spezifischen Behandlung ziehen werden.

*PD Dr. med. Andreas Wicki
Leiter Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital Baselland (KSBL)
andreas.wicki@ksbl.ch*

The future of cancer registration in Switzerland

Burden of Cancer in Switzerland

Each year, around 40'000 men and women develop cancer and 16'500 men and women die from the consequences of this disease in Switzerland [1]. Around 40% of the Swiss population will be confronted with a diagnosis of cancer during lifetime [2], and cancer accounts for 30% of all deaths in men and 23% of deaths in women in Switzerland [3]. National cancer monitoring – including nationwide, comprehensive registration of cancer in Switzerland – is of major importance to health policy and society.

Population-based cancer registration in Switzerland

Historically, cancer registration in Switzerland has been regulated and organized on a cantonal level. The first Swiss cantonal cancer registry was established in Geneva in 1970. Step by step, an increasing number of cantonal cancer registries has been implemented across Switzerland. As of 2018, 23 cantons collect and register cancer data, which are compiled by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) located at the University of Zürich.

NICER was established as an independent foundation in May 2007 by the Swiss Cancer Registries Network and Oncosuisse with the contribution of the University of Zurich (UZH). NICER fulfils a key role in the harmonization of cancer registration in Switzerland. It develops uniform standards for cancer registration, aggregates data from cantonal cancer registries and publishes national statistics (see www.nicer.org). NICER provides services and trainings for its partners and promotes the use of cancer monitoring data for epidemiologic research, public health programs and patient care.

The new cancer registration law

In March 2016, the Parliament passed the Cancer Registration Law (Krebsregistrierungsgesetz, KRG). On April 11, 2018, the Federal Council passed the associated ordinance. The future registration of cancers will be based on the existing, decentralized system which will be expanded to all cantons. The law and regulation are due to enter into force in early 2020. With the entry into force of the KRG, a national framework regarding cancer registration will be established and all cantons will be obliged to institute a cancer registry or to join an existing one.

In future, cancer in adults will be registered according to a uniform data scheme

The new act will modernize cancer registration in Switzerland and provide the legal basis that data are recorded consistently and with high completeness throughout Switzerland according to international standards. KRG and its ordinance regulate which data are collected on the cantonal level and forwarded to be evaluated and published at national level. The core «basic data set» will include type and stage of the cancer, information on initial treatment and the occurrence of recurrences and metastases. Additional data on predispositions as well as on pre- and concomitant diseases will be recorded in case of breast, prostate or colorectal cancer. In order to have complete data available at national level, all hospitals and physicians are required to report cases to the corresponding cantonal or Swiss childhood cancer registry. In addition, the veto right of patients throughout Switzerland is regulated uniformly.

National Centre for Cancer Registration

For national statistics, the data from the cantonal cancer registries will be collated and processed by the National Centre for Cancer Registration (Nationale Krebsregistrierungsstelle, NKRS). In June 2018, the Federal Office of Public Health (Federal Department of Home Affairs) appointed NICER as the National Centre for Cancer Registration. The appointment of NICER represents an acknowledgment of NICER's longstanding commitment for harmonization of cancer registration in Switzerland as well as a cornerstone for continuity in its further development.

Expansion of epidemiological to clinical-epidemiological cancer registration

The expansion from epidemiological to a clinical-epidemiological cancer registration will promote quality assurance in cancer care, health service planning and research by more detailed information available. This increase in information implies also a higher level of registration and a higher burden on the notifying bodies. Technical interfaces that facilitate automated data transfer from the service provider to the cantonal cancer registry have so far only been implemented in singular institutions. Due to the heterogeneity of the documentation systems used in inpatient and outpatient institutions, strategies for a more efficient technical implementation including text mining systems have to be developed.

Perspectives

Cancer registries will continue their important activities, adapting to medical progress and future challenges in cancer research. Informations coming from genome wide association study will play a pivotal role in understanding not only carcinogenesis but also drug effectiveness/resistance or occurrence of side effects in the future. Cancer registries will have to prepare how to collect data of cancer patients' genetic profiles and/or linking with available biobanks. Likewise, it will become increasingly important to collect comprehensive data on risk factors, including environmental exposure.

The new law on cancer registration will consolidate cancer registration processes in Switzerland and support the development of an effective cancer monitoring system. We still know too little about cancer such as why it occurs, how it can be detected as early as possible and how coordinated cancer care can best be organised. This means that constant improvement of the data basis is imperative.

References

1. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). Statistics 2017 [06.08.2018]. Available from: <http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/>.
2. Six J, Lorez M, Galli F, Arndt V. Age-dependent risk and lifetime risk of developing cancer in Switzerland. *Swiss Cancer Bull* 37: 284-291, 2017.
3. Arndt V, Feller A, Hauri D, et al. *Swiss Cancer Report 2015 - Current Situation and developments*. Neuchâtel: 2016 1177-1500 Contract No.: 1180-1500.

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà
National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
Co-Founder and President from May 2007 until August 2018

2019

23. Internationales Seminar Palliativbetreuung von Tumorkranken

25.–27. April 2019, Kartause Ittingen/Schweiz



23. Internationales Seminar Palliativbetreuung von Tumorkranken

INFORMATION:

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)

Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP

Rorschacherstrasse 150

9006 St. Gallen/Schweiz

info@oncoconferences.ch

www.oncoconferences.ch

Ein Paragraf, der die ganze Schweiz bewegt

Mitte Juli sorgte diese Angelegenheit, zuerst im Tessin und danach in der ganzen Schweiz, für grosse Empörung, die sich dann in eine beispielhafte Solidaritätswelle verwandelte, nachdem Dr. Pierluigi Brazzola, der Kinderonkologe am Ospedale San Giovanni in Bellinzona, in der Zeitung *La Regione* den Fall eines 12-jährigen Knaben mit einem Sarkom publik machte, bei dem die Krankenkasse die Kostengutsprache für ein Medikament verweigert hatte. Wir bringen hier drei Artikel aus der Presse ennet der Alpen, da der Fall innert kürzester Zeit auf nationaler Ebene für Empörung gesorgt hat. Wie Dr. Brazzola meint, geht es hier um ein grundsätzliches Problem, wobei es sich in der Kinderonkologie häufig um Off-Label-Use von Medikamenten handelt. Dies auch, weil verschiedene Pharmafirmen bei sehr seltenen Kindertumoren den Weg über die Swissmedic nicht bezahlen wollen. Die nationale Politik wird sich mit dem Fall befassen müssen, da verschiedene Parlamentarier jetzt fordern, dass der Bund hier bald eine Lösung findet. Bei seltenen Krankheiten wie auch bei seltenen Tumoren wäre die einfachste Lösung, die Schweiz würde die Lizenzierung durch die EMA übernehmen, was das Problem der Kosten für die jeweiligen Firmen lösen würde. Es sind aber auch andere Vorgehensweisen denkbar. Zu dieser Problematik erwarten wir gerne Leserbriefe, die wir umgehend veröffentlichen werden.

Franco Cavalli

P.S. Wie in diesen Tagen bekannt wurde, sind im Tessin für die Bezahlung des betreffenden Krebsmedikaments bereits mehr als 40.000 Fr. gesammelt worden. Da die Krankenkasse inzwischen eingewilligt hat, die Kosten zu übernehmen, wurde das Geld der Krebsliga und zwei weiteren NGOs, die sich mit Kindertumoren befassen, zur Verfügung gestellt.

Krankenkasse will nicht für Krebsmedikament eines Zwölfjährigen zahlen

Ein Tessiner Arzt verschreibt einem Zwölfjährigen ein in der Schweiz nicht gelistetes Krebsmedikament. Die Krankenkasse weigert sich, die Kosten zu übernehmen. Nun soll sich Bundesbern mit dem Fall befassen.

Schon die Diagnose und Therapie beim zwölfjährigen Sohn war für eine Familie aus dem Südtessin ein Schock und eine unglaubliche Belastung. Ein Jahr lang wurde der Bub wegen eines bösartigen Sarkoms am Weichgewebe intensiv behandelt. Doch ein zweiter Schock kam, als die Erhaltungstherapie begann, um das Risiko einer Rückkehr dieses äusserst seltenen Tumors zu vermindern. Die Krankenkasse weigerte sich, 3000 Franken für ein Medikament zu übernehmen, das Pierluigi Brazzola, Kinderonkologe und leitender Arzt am Kantonsspital San Giovanni in Bellinzona, seinem jungen Patienten verschrieben hatte. Denn die Familie war nicht in der Lage, diesen Betrag selbst aufzubringen.

Brazzola hat den Fall Anfang Woche über die in Bellinzona erscheinende Tageszeitung *«La Regione»* publik gemacht. Und sparte nicht mit Kritik an der zuständigen Krankenkasse: «Das ist eine gefährliche Entwicklung, wenn man eine Arznei nur erhält, wenn man selbst bezahlt.» Im Detail gehe es um ein Medikament, das aus Deutschland importiert wurde und in Kombination mit zwei weiteren Medikamenten, die in der Schweiz erhältlich sind, oral eingenommen wird. Die Krankenkasse habe argumentiert, dass es keine ausreichende Literatur gebe, wonach das Medikament für dieses Sarkom geeignet sei. Laut Brazzola ist das Medikament europaweit erprobt.

Kanton gibt Krankenkasse recht

Der Fall warf unmittelbar hohe Wellen, auch in den sozialen Medien, und löste zugleich eine grosse Solidarität aus. Innerhalb zweier Tage wurden 20000 Franken gesammelt, mit welchen die Arzneikosten gedeckt werden. Der Rest soll an die Krebshilfe, speziell für Kinder, gehen. Viele Spendenwillige meldeten sich bei der Zeitung oder bei der onkologischen Abteilung. Der sozialdemokratische Grossrat Henrik Bang lancierte eine eigene Sammlung.

Das kantonale Gesundheitsdepartement erklärte derweil in einer Medienmitteilung, dass das fragliche Medikament nicht auf der Liste von Pharmaka aufgeführt sei, deren Kosten von den Krankenkassen obligatorisch erstattet werden müssten. Zudem fehle die Zulassung durch Swissmedic. Daher obliege es allein der Krankenkasse zu bestimmen, ob sie die Kosten übernehmen wolle. Gegen den Entscheid der Kasse könne rekuriert werden. Der Kanton versicherte aber, dass in diesem spezifischen Fall die Kosten von Dritten übernommen würden, etwa der Krebsliga, falls keine Einigung mit der Krankenkasse erreicht werden könnte.

Für Peter Lack, Geschäftsführer des Vereins Kinderkrebs Schweiz in Basel, ist es nicht das erste Mal, dass er von solchen Vorfällen hört. Gerade weil in der pädiatrischen Onkologie weniger empirische Studien zur Verfügung stünden und auch kaum spezifische Medikamente, sollten

seiner Meinung nach die Krankenkassen mit solchen Fällen pragmatisch umgehen. «Es ist vielleicht legal, aber ethisch problematisch, solche Medikamente nicht zu übernehmen», erklärt Lack auf Anfrage. Sein Verband werde sich aber dafür einsetzen, dass solche gesetzlichen «Schlupflöcher» geschlossen würden.

Sonderlösung für Kinderkrebs gefordert

Daher ist die Ankündigung der Tessiner SP-Nationalrätin Marina Carobbio, sie wolle den Fall im Herbst in die nationalrätliche Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit einbringen, ganz im Sinne des Vereins Kinderkrebs Schweiz. Carobbio hat angeregt, Fälle von Kinderkrebs gesetzlich den sogenannten seltenen Krankheiten gleichzustellen. «Es braucht eine Anerkennung für diese Patientengruppe», sagte Carobbio in einer Stellungnahme.

St. Galler Tagblatt, 19. Juli 2018

Krankenkasse verweigerte Krebsmedikament für Kind

Bei der Behandlung von Kinderkrebs müssen Ärzte oft Medikamente einsetzen, die dafür gar nicht zugelassen sind. Im Tessin zahlte die Krankenkasse erst auf öffentlichen Druck.

Diesen Donnerstag hat der Kinderonkologe Pierluigi Brazzola die Zusage erhalten, dass die Kasse die 3900 Franken für das Medikament Ixoten übernimmt. Brazzola setzte die Kapseln bei einem 12-jährigen Knaben ein, um einen Rückfall nach erfolgter Tumorbehandlung zu verhindern. Der Kostengutsprache ging ein dreimonatiger Briefwechsel voraus. Schliesslich ging Brazzola mit dem Fall an die Medien. Der Bericht der Tageszeitung *«La Regione»* über die Weigerung der Kasse löste diese Woche im Tessin grosse Empörung aus. Innerhalb weniger Tage kamen durch Spenden 30 000 Franken zusammen, weil die Eltern sich nicht in der Lage sahen, das Medikament für ihren Sohn zu bezahlen.

Den Namen der Kasse nennt Brazzola nicht, weil es sich um ein grundsätzliches Problem handle. In der Kinderonkologie werden in fast 80 Prozent der Fälle Medikamente eingesetzt, die nicht für die zu behandelnden Tumore der Kinder zugelassen sind. Denn es gibt kaum spezifische Krebsmedikamente für Kinder. Bei der Anwendung von Medikamenten ausserhalb des zugelassenen Bereichs (Off-Label-Use) müssen die Ärzte bei der Kasse immer ein Gesuch stellen.

Seltener Weichteilkrebs

Beim 12-jährigen Knaben, bei dem ein seltener Weichteilkrebs (Sarkom) diagnostiziert worden war, wendete Brazzola zur sogenannten Erhaltungstherapie Ixoten in Kombination mit zwei

anderen Medikamenten an. Ixoten der Firma Baxter ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms, einer Krebserkrankung bei Erwachsenen, bei der sich Lymphozyten unkontrolliert vermehren. Das Präparat wird jedoch europaweit auch zur Nachbehandlung von Kindern eingesetzt. Zahlreiche Studien belegten, dass mit Ixoten ein erneutes Auftreten des Tumors verhindert werden könne, sagt Brazzola. Dennoch ist Ixoten in keinem Land für diese Anwendung registriert. Der Grund dafür ist, dass die Studien durch Expertengruppen und nicht durch die Pharmaindustrie selbst veranlasst worden sind.

Klinische Studien mit Krebsmedikamenten für Kinder würden im Gegensatz zur Erwachsenenmedizin fast ausschliesslich durch Universitätskliniken durchgeführt, sagt Peter Lack, Geschäftsführer des Dachverbandes Kinderkrebs Schweiz. Für die Pharmaindustrie bestehe wegen der geringen Fallzahlen in der Regel zu wenig Interesse an solchen Studien. Bei Kindertumoren handelt es sich faktisch um seltene Krankheiten. In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 300 Kinder und Jugendliche neu an Krebs, im Vergleich zu den Erwachsenen eine geringe Zahl. Zudem können häufig nicht die gleichen Medikamente eingesetzt werden wie in der Erwachsenenonkologie.

Politikerin wird aktiv

Die Tessiner Nationalrätin Marina Carobbio (SP) ist der Meinung, dass Kinderkrebs den seltenen Krankheiten gleichgestellt werden sollte. Dadurch könnte die Kostenübernahme der Medikamente durch die Kasse klarer geregelt werden. Carobbio ist im Vorstand von Kinderkrebs Schweiz und wird das Anliegen dort und im August in der nationalrätlichen Gesundheitskommission einbringen. Bei seltenen Krankheiten müssen die Kassen innerhalb von zwei Wochen über ein Gesuch zur Kostenübernahme entscheiden.

Nichts würde sich jedoch daran ändern, dass die Ärzte für die meisten Medikamente weiterhin ein Gesuch stellen müssen. Doch in 99 Prozent der Fälle bezahle die Grundversicherung diese Krebsmedikamente für Kinder anstandslos, auch wenn sie nicht auf der Liste der kassenpflichtigen Medikamente stünden, sagt Brazzola. Kinderkrebs Schweiz stellt allerdings fest, dass in den letzten Jahren die Kostenübernahme durch die Kassen häufiger infrage gestellt werde und Eltern für Krebsmedikamente bezahlen müssten. Bei der Krebsbehandlung von Erwachsenen ist die zögerliche Kostenübernahme der Kassen bei nicht kassenpflichtigen Präparaten schon lange ein Thema.

Bei Ixoten kommt erschwerend dazu, dass es in der Schweiz nicht im Handel und bei der Arzneimittelbehörde Swissmedic nicht registriert ist. Pierluigi Brazzola musste es aus Deutschland

importieren. Die Krankenkasse stellte sich auf den Standpunkt, dass sie deshalb das Medikament nicht bezahlen müsse. Zudem lägen keine Studien vor, die die Wirksamkeit für die vorgesehene Anwendung belegten. Brazzola erwog die Finanzierung über eine Stiftung, die entsprechenden Kontakte hatte er bereits aufgenommen. Der öffentliche Druck scheint nun aber das Umdenken bewirkt zu haben. Die Kasse teilte Brazzola mit, dass sie die Kosten aus der Zusatzversicherung des Knaben bezahle.

Spitalaufenthalt wäre teurer

Paradoxerweise hätte das Spital die Medikamentenkosten übernehmen müssen, wäre der Knabe stationär im Spital behandelt worden. Da die Kapseln aber alle drei Wochen während jeweils zehn Tagen eingenommen werden müssen und dies acht Monate lang, war dies keine realistische Option. Sicher ist aber, dass eine stationäre Behandlung die Grundversicherung um ein Vielfaches teurer gekommen wäre als 3900 Franken.

Brazzola hofft, dass der Fall die Politik in Bern bewegt, selbst wenn er für alle Beteiligten ein gutes Ende hatte. «Dem Knaben geht es gut, und wir drücken die Daumen, dass auch die Erhaltungstherapie wirkt.» Die Spenden gehen nun an gemeinnützige Organisationen zur Unterstützung von Krebskranken.

Tages-Anzeiger, 20. Juli 2018

Au Tessin, une campagne de presse fait plier une caisse maladie

Un assureur qui rechignait à rembourser le traitement d'un jeune patient atteint d'un cancer rare fait marche arrière sous la pression de l'opinion. L'affaire a ému le Tessin.

Après une semaine de campagne, une caisse maladie sous pression accepte de rembourser un traitement. Héros involontaire de cette affaire qui a suscité beaucoup d'émotion au Tessin: un patient de 12 ans souffrant d'un type de cancer rare, qui se voyait refuser la prise en charge d'une thérapie d'un coût de 3000 francs.

Ce traitement ne figurait pas sur la liste des médicaments obligatoirement couverts et n'était pas homologué par Swissmedic. Dans un tel cas, l'assureur n'est tenu de rembourser que si le critère du «bénéfice thérapeutique élevé» est satisfait. La caisse soutenait que la littérature médicale sur les intérêts du traitement pour ce type précis de cancer était insuffisante. Excédé par des mois de tractations stériles avec l'assureur, le médecin du jeune, qui n'est

autre que le chef du Service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital San Giovanni de Bellinzone, Pierluigi Brazzola, a alerté *La Regione*.

Dans ce quotidien, l'oncologue a fait valoir que le traitement, éprouvé ailleurs en Europe, représentait un espoir important pour son patient. A ses yeux, un «bénéfice élevé» est souvent quasi impossible à démontrer en pédiatrie, car très peu d'études sont menées. «Paradoxalement, si je proposais comme alternative une chimiothérapie à forte dose, autrement dit un traitement dangereux et beaucoup plus cher, mais avec des médicaments validés en Suisse – l'assureur l'aurait très probablement remboursé sans sourciller, déclarait encore le spécialiste. Or, nous voulons éviter ce type de thérapie parce qu'elle est très toxique à long terme et possède d'éventuels effets secondaires importants.»

Un énorme élan de solidarité

Une fois rendue publique, cette affaire a suscité un énorme élan de solidarité. La Ligue contre le cancer a offert de payer le médicament. L'association de bienfaisance *Quii da la cursa* a récolté 35 000 francs pour la famille du patient. «Même si cette histoire se termine bien, ce n'est pas aux citoyens à prendre les responsabilités des caisses maladie, surtout si ce type de situation se multiplie», déclare Henrik Bang, coprésident de l'association et député socialiste, dont le parti interpellera le Conseil d'Etat pour savoir combien de cas de refus de remboursement du genre ont été recensés ces dernières années au Tessin. Socialiste également, la conseillère nationale Marina Carobbio, membre de l'association Cancer de l'enfant en Suisse, a annoncé qu'elle porterait la problématique au parlement fédéral.

Mercredi en fin de journée, le Département de la santé et des affaires sociales (DSS) informait les médias qu'«à sa connaissance, contrairement à ce qui a été dit, les tractations entre l'assurance et son client étaient toujours en cours». Il relevait aussi que, selon les informations fournies par le médecin traitant, le patient aurait droit au remboursement intégral et automatique du coût de ses médicaments. Ce revirement a été confirmé jeudi: la caisse prendra en charge les frais de thérapie de son jeune client.

Identité non révélée

La Regione, qui a joué un rôle de premier plan dans cette campagne, n'a pas révélé le nom de la caisse, que de nombreux lecteurs lui réclamaient. Le journal s'en est expliqué, en faisant valoir que cette caisse, «l'une des plus grandes», avait appliqué les normes rigides en vigueur et que l'important était de dénoncer un système accordant aux assureurs une importante zone grise, dont peuvent profiter «telle caisse aujourd'hui et telle autre demain».

Le Temps, 20 juillet 2018

Die Preispolitik der Pharmaindustrie kostet Menschenleben

Der externe Standpunkt -Krebs kann mit neuen Medikamenten immer besser therapiert werden. Damit die Fortschritte allen Patienten zugutekommen, muss der Bund mit Zwangslizenzen für tiefere Preise sorgen, meint Thomas Cerny.

Gut 40000 Menschen erfahren in der Schweiz jedes Jahr die schwierige Diagnose Krebs. Mehr als 300000 Menschen leben heute mit dieser Krankheit. Glücklicherweise erleben wir gerade eine Epoche revolutionärer biomedizinischer Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. Wir können bis anhin unheilbare, weit fortgeschrittene Krebserkrankungen immer wirksamer therapieren und häufiger heilen. Dabei stehen wir erst ganz am Anfang dieser Entwicklung. Heute sind wirksame Krebsmedikamente in einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem zu einem unentbehrlichen öffentlichen Gut geworden, ähnlich wie Antibiotika, Narkosemittel oder Impfungen. Darauf will niemand verzichten.

Gemäss dem Arzneimittelreport 2017 der Helsana macht die Medikamentengruppe Krebs/Immunsystem den grössten Kostenanteil aus. Auf sie entfällt fast ein Viertel aller Ausgaben für Medikamente, obwohl sie mengenmässig nur 1,5 Prozent entspricht. Dass bei einem Krebspatienten allein die Medikamente 100000 bis 200000 Franken pro Jahr kosten, ist keine Ausnahme mehr.

Die Branche verteidigt ihre Maximalpreise und verweist mantramässig auf die fraglos hohen Kosten für Forschung und klinische Entwicklung. Doch wie zutreffend ist dieses Argument? Wie viel kostet es wirklich, ein Medikament zur Marktreife zu entwickeln? Die Pharmaindustrie hat die durchschnittlichen Kosten für ein neues Medikament auf 2,7 Milliarden Dollar beziffert. Eine Forschergruppe aus Oregon und New York hat diese Aufwendungen durchgerechnet und die Ergebnisse publiziert. Sie analysierte zehn neue und innovative Krebsmedikamente von zehn verschiedenen Pharmafirmen. Für alle erdenklichen Aufwendungen errechnete sie eine durchschnittliche Summe pro Medikament von 0,648 Milliarden Dollar: ein Viertel dessen, was die Pharmafirmen angeben!

Tatsächlich entfallen bei den meisten börsenkotierten Pharmafirmen unter 20 Prozent aller Jahresaufwendungen auf Forschung und Entwicklung. Das bedeutet, dass mehr als 80 Prozent der Kosten für andere Bereiche wie Marketing, Produktion oder auch für die Saläre des Topkaders ausgegeben werden. Die internationale Pharmaindustrie erreicht heute eine durchschnittliche Nettogewinnmarge von sagenhaften 20 Prozent, so viel wie keine andere

Branche. Hier wird gewaltig Gewinn auf Kosten der Allgemeinheit abgeschöpft.

Warum sind die Medikamentenpreise so exorbitant hoch? Als einfacher Staatsbürger hat man die Vorstellung von hart geführten Preisverhandlungen zwischen Pharmaindustrie, Staat und Krankenversicherern, basierend auf nachvollziehbaren Fakten. Immerhin erteilt der Staat den Pharmakonzernen ein Monopol für 20 Jahre, während denen sie ihr Medikament exklusiv zu einem geschützten Preis verkaufen dürfen. Also müsste der Staat doch ein vitales Interesse an einem fairen Preis haben. So läuft es aber nicht: Die Medikamentenpreise werden in den USA gemacht. Jede Firma darf frei den von ihr als maximal erzielbar angesehenen Preis selber bestimmen. Ist dieser maximierte Verkaufspreis einmal festgelegt, gilt er als Richtwert für die anderen Länder. Diese müssen den Preis schlucken – sonst laufen sie Gefahr, das Medikament nicht zu bekommen. Die hehre Idee des Patentschutzes, welche dem Wohl von Industrie und Bevölkerung dienen sollte, ist massiv in Schieflage geraten.

Bald könnte es noch schlimmer werden, denn immer mehr Staaten verweigern sich dieser nicht mehr zumutbaren Preispolitik und zementieren damit eine Mehrklassenmedizin. Der Staat hat die ihm zustehende Macht der Monopolgewährung naiv verscherbelt und es verschlafen, sich rechtzeitig für die Interessen der Bevölkerung einzusetzen. Dies kostet täglich Menschenleben, vor allem im Ausland, aber auch hierzulande. Dass sich die Pharmaindustrie seit Jahren preislich kaum bewegt, ist zu erwarten, sieht sie sich doch den Aktionären gegenüber für Gewinnmaximierung verpflichtet.

Was können wir als Patienten, Bürger und Patientenorganisationen tun? Das Warten auf die Politik dauert zu lange. Erst die gemeinsam erhobene laute Stimme aller Betroffenen und Angehörigen öffnet den Weg zu bezahlbaren lebensnotwendigen Medikamenten für alle. Der Erfolg HIV-betroffener Menschen ebenso wie das aktuellere Beispiel Sovaldi haben das gezeigt. Das Medikament gegen Hepatitis C wurde zunächst als «1000-Dollar-Pille» bekannt. Doch der Druck wuchs, der Preis sank rasch auf die Hälfte.

In der Schweiz kann der Bund bei missbräuchlichen Monopolen mit Zwangslizenzen dafür sorgen, dass die Medikamentenpreise sinken. So sieht es das Gesetz vor. Es ist Zeit, den Druck auf Politik und Pharma massiv zu erhöhen. Die wesentlichen Erfolge der modernen Medizin, deren Grundlagen die Bevölkerung über Universitäten, Nationalfonds und Spitäler mit jährlichen Milliardenbeträgen bereits finanziert hat, müssen wieder alle Menschen erreichen.

SVP entdeckt die Gesundheitspolitik

Mit zwei Massnahmen will die Volkspartei den Mittelstand entlasten.

Die SVP hat in den vergangenen Jahren in der Gesundheitspolitik keine Stricke zerrissen. Dieses Feld hat sie anderen Parteien überlassen. Das soll sich nun aber, wohl auch im Zuge der anstehenden Wahlen, ändern. Die Kantonalzürcher SVP hat am Dienstag zu einer Medienkonferenz geladen, die unter dem unbescheidenen Titel «So retten wir das Gesundheitswesen» stand. Die Volkspartei verknüpfte dabei die Gesundheitspolitik mit ihrem Lieblingsthema: Ausländer. «Warum sind die Krankenkassenprämien unbezahlbar geworden?», fragte Präsident Konrad Langhart. Der Grund liege darin, dass Zuwanderer, seien es legale oder illegale, die vorher nie Prämien bezahlt hätten, sofort die volle Leistung erhielten. Zudem verteuerten die zahlreichen Ärzte aus der EU das Gesundheitswesen zusätzlich. Eine eher abenteuerliche Argumentation, zumal die Schweiz seit Jahren zu wenige Mediziner ausbildet und diese, ohne die teuren Ausbildungskosten tragen zu müssen, aus der EU importiert.

Konsequenterweise war die Zuwanderung denn auch bei den konkreten Vorschlägen der SVP kein Thema mehr. Kantonsrat Benjamin Fischer ortete die Probleme im Krankenversicherungsgesetz (KVG). Längerfristig solle der Grundversicherungskatalog ausgedünnt und mehr Flexibilität bei der Franchisenabstufung geschaffen werden. Auch müssten die Kapazitäten im stationären Spitalbereich reduziert werden. «Die SVP verlangt, dass bei der Erneuerung der Spitalliste 2021 nur noch Spitäler berücksichtigt werden, die für die Erfüllung des Versorgungsauftrags wirklich notwendig sind», sagte Fischer. Weil alle diese Ziele erst in einiger Zeit ihre Wirkung entfalten könnten, müsse der Mittelstand nun mit einer anderen Massnahme entlastet werden.

So wird zurzeit das System der Prämienverbilligung im Kanton überarbeitet. Künftig sollen beispielsweise Studenten mit reichen Eltern keinen Anspruch mehr auf die Unterstützungsbeiträge haben. Mit den neuen Regelungen sollen jährlich rund 40 Millionen Franken eingespart werden. Dahinter steht auch die SVP. Statt dieses Geld aber für die Entlastung des Staatshaushaltes zu verwenden – wie das ursprünglich im Rahmen des kantonalen Sparpakets LÜ 16 vorgesehen war –, solle der Betrag nun anderen Prämienzahlern zugutekommen. Den Sinneswandel der SVP erklärt Fischer damit, dass sich einerseits die finanzielle Situation des Kantons verbessert habe, «wir können uns das heute leisten». Andererseits

NZZ am Sonntag, 5. August 2018

sei der Sparbeitrag bei der Prämienverbilligung damals Teil eines grösseren Kompromisses gewesen.

Als zweite Massnahme präsentierte Kantonsrat Stefan Schmid eine Motion. Darin fordert die SVP, dass Krankenkassenprämien bei den Steuern voll abgezogen werden können. Heute ist dies im Kanton Zürich nur teilweise möglich. Konkret würde es so aussehen, dass man für verschiedene Altersklassen Durchschnittsprämien ermitteln würde, die dann pauschal abgezogen werden könnten. Wie viel Geld dem Staat mit diesem Steuergeschenk entgehen würde, ist noch nicht klar. «Das hängt von der konkreten Ausgestaltung ab», sagte Schmid. Als Grössenordnung gab er aber einen Betrag von 200 Millionen Franken pro Jahr an. Wie Nationalrat Alfred Heer erklärte, wurde eine ähnliche Motion auch im Nationalrat eingereicht und von SVP, CVP, FDP, BDP und GLP unterzeichnet.

Neue Zürcher Zeitung, 15. August 2018

Lizenz zum Gelddrucken

Ein Oligopol regiert den Markt wissenschaftlicher Zeitschriften. Die Preispolitik der Grossverlage belastet die Bibliotheken.

Der wissenschaftliche Zeitschriftenmarkt ist ein sehr spezielles Marktsegment: Auf Seiten der privaten Wissenschaftsverlage entstehen kaum Kosten, zumal in Zeiten der Digitalisierung der Wissenschaft die Bedeutung von Printexemplaren und die damit verbundenen Ausgaben beständig zurückgehen. Gleichwohl lässt sich aber weiterhin mit publizierten Forschungsergebnissen sehr viel Geld verdienen. Die grössten Stücke dieses auf rund zehn Milliarden US-Dollar geschätzten Kuchens landen bei einer Handvoll internationaler Grosskonzerne, die den Markt weitgehend unter sich aufgeteilt haben.

Um zu verstehen, warum das Geschäftsmodell der Wissenschaftsverlage ein Multimilliarden-Dollar-Markt ist, muss man sich zunächst vergegenwärtigen, wie das Publikations- und Anerkennungssystem in Forschung und Wissenschaft eigentlich funktioniert...

Hohe Gewinnmargen

Führt man sich dieses System vor Augen, fällt auf, dass die öffentliche Hand gleich dreifach für die publizierten Forschungsergebnisse bezahlt: Zum einen sind Forschende in der Regel an Universitäten oder ausseruniversitären Einrichtungen angestellt oder erhalten Fördermittel. Zum anderen sind auch die Reviewer, die

Forschungsartikel begutachten, zumeist öffentlich beschäftigt (oder gehen ihren Aufgaben ehrenamtlich nach). Weitere Kosten entstehen beim Ankauf der publizierten Texte durch Bibliotheken, die aufgrund ihrer Sammelaufträge darum bemüht sind, eine möglichst umfassende Literaturversorgung der Forschung an ihren Instituten sicherzustellen, also in gewisser Weise zum Kauf gezwungen sind.

Die Verlage erhalten somit ihre Ware, die sie teuer verkaufen, fast zum Nulltarif. Die Aufwendungen der Verlage bestehen zum grössten Teil nur noch in der Verbreitung der Artikel über ihre Kanäle und Bezahlplattformen. Hier und da fällt eventuell noch ein wenig Lektoratsarbeit an, aber auch dafür empfehlen die grossen Verlage ihren Autoren im Regelfall externe Dienstleister, natürlich auf eigene Kosten...

Gegenbewegungen

Neben der beständig wachsenden Open-Access-Bewegung sorgte 2012 ein Boykottinitiative für Furore: Unter dem Titel «The Cost of Knowledge» rief der Mathematiker Timothy Gowers Forschende aller Disziplinen aus Protest gegen die Preispolitik und Verkaufspraktiken von Elsevier dazu auf, weder in Fachzeitschriften des Konzerns zu publizieren noch als Herausgeber oder Gutachter für diesen tätig zu werden. Bis heute haben mehr als 17.000 Forschende öffentlich ihre Bereitschaft dazu bekundet.

Doch auch auf wissenschaftspolitischer Ebene gibt es inzwischen Initiativen, welche die ungebremste Preisspirale nicht länger hinnehmen wollen. Unter Federführung der Hochschulrektorenkonferenz (HRK) begann vor einigen Jahren das «Projekt Deal» damit, bundesweite Lizenzverträge für das gesamte Portfolio elektronischer Zeitschriften von Elsevier, Springer Nature und Wiley auszuhandeln. Durch einen Konsortialvertrag auf Bundesebene sollen finanzielle Entlastungen für Bibliotheken erreicht und der Zugang zu wissenschaftlicher Literatur verbessert werden. Um den Druck in den Verhandlungen zu erhöhen, haben inzwischen fast 200 Wissenschaftseinrichtungen ihre Lizenzverträge mit Elsevier gekündigt. Die Erfolge der Initiative sind jedoch bislang dürrig: Während mit Springer Nature und Wiley Zwischenlösungen vereinbart werden konnten, scheinen die Gespräche mit Elsevier vorerst gescheitert zu sein. Am 5. Juli gab der Präsident der HRK, Horst Hippler, der auch als Verhandlungsführer und Sprecher des Deal-Lenkungsausschusses fungiert, eine Unterbrechung der Gespräche mit dem Grosskonzern bekannt.

Junge Welt, 22. August 2018

Dank diesem Patent-Trick verdient die Pharma-Industrie länger an Medikamenten

Ganze 108 Patente hält Roche auf seinem Kassenschlager Herceptin. Aus Sicht einer Nichtregierungsorganisation aus den USA gehört der Basler Pharmakonzern damit zu den grössten Patentsündern.

In einer Studie hat die «Initiative for Medicine, Access & Knowledge» die zwölf meistverkauften Medikamente in den USA untersucht. An sich gilt der Patentschutz in den meisten Ländern während 20 Jahren. Die Pharmaindustrie versuche jedoch, diese Frist deutlich zu verlängern, indem sie neben den bestehenden Patenten laufend neue beantrage, kritisiert die Organisation. Damit werde die Lancierung weit günstigerer Generika verzögert. Gleichzeitig erhöhten die Originalhersteller regelmässig die Preise, was das Problem der steigenden Kosten für Medikamente noch verschlimmere. Kurzum: Die Pharmaindustrie missbrauche das Patentsystem auf Kosten der Allgemeinheit.

Ein anderes Roche-Krebsmittel namens Rituxan verfügt etwa in den USA über 94 Patente. Dabei sei der Preis seit 2012 um 25 Prozent gestiegen. Fairerweise muss dabei allerdings erwähnt werden, dass sich Roche im Vergleich zu anderen Pharmakonzernen mit Preisaufschlägen zurückgehalten hat. Zwei Arthritis-Mittel der US-Firmen Amgen und Abbvie sind seit 2012 um über 140 Prozent gestiegen.

Roche ist in den Augen der Studienautoren vor allem deshalb einer der grössten Patentsünder, weil die Firma die Patentlaufzeit möglichst lange erstrecke. Potenziell könne Roche dadurch etwa den Patentschutz von Herceptin auf 48 Jahre ausdehnen. Hier ist die Studie jedoch unpräzise. Ein Antrag alleine verlängert den Patentschutz noch nicht, die zuständigen Behörden müssen das Patent auch tatsächlich gewähren. Diese Präzisierung findet sich aber nur im Kleingedruckten am Schluss der Studie.

Kampagne in der Schweiz

Die Debatte um Patente und Preise beschränkt sich längst nicht nur auf die USA. Auch in der Schweiz hat die Diskussion Fahrt aufgenommen. Allerdings verhandeln hier die Hersteller nicht mit den Versicherern über die Preise, sondern mit dem Bundesamt für Gesundheit. Preiserhöhungen nach der Zulassung sind nicht möglich. Dennoch stellen Pharmakritiker auch in der Schweiz eine Verbindung zwischen Patenten und Preisen her. Die Pharmaindustrie verfüge aufgrund ihrer Monopolstellung über eine enorme Preisfestsetzungsmacht, schreibt die Nichtregierungsorganisation Public Eye in einer Studie.

Die Regierungen seien machtlos gegen die Allmacht der Pharmariesen. Jedes Land verhandle in Europa einzeln mit den Herstellern über die Preise. Bei diesen intransparenten Verhandlungen sitze die Pharmabranche klar am längeren Hebel. Als Grundlage für die Verhandlungen diene der Preis in den USA, der in der Regel sehr hoch sei, schreibt die Organisation, die früher Erklärung von Bern hiess. Publiziert würden nur die Höchstpreise, die dann für andere Länder als Referenzpreise dienten. Diese entsprächen jedoch nicht dem, was Spitäler oder Apotheker nach Abzug von Rabatten tatsächlich bezahlten.

Public Eye hat deshalb im Mai eine Kampagne lanciert, um gegen die «irrwitzigen Medikamentenpreise» vorzugehen. Das hiesige Gesundheitssystem sei kaum mehr in der Lage für die hohen Preise aufzukommen. Dies gelte insbesondere für neue Krebstherapien. Der Bundesrat müsse deshalb handeln. Die provokative Forderung: Die Landesregierung solle zum Instrument der Zwangslizenzen greifen. Damit kann eine Regierung jemandem die Erlaubnis erteilen, ein an sich patentgeschütztes Produkt herzustellen – ohne die Einwilligung des Patentinhabers. Dies ist im Abkommen der Welthandelsorganisation zum geistigen Eigentum geregelt.

Parlamentarier werden aktiv

Ursprünglich war die Zwangslizenz vor allem für Entwicklungs- und Schwellenländer gedacht, die in bestimmten Situationen günstige Kopien teurer Originalpräparate der Bevölkerung zugänglich machen wollten. Mittlerweile wird auch in mehreren Industrieländern wie etwa den Niederlanden über Zwangslizenzen diskutiert. In der Vergangenheit gab es wiederholt Versuche, Zwangslizenzen durchzusetzen, etwa in Kolumbien. Das Land prüfte die Massnahme für das Novartis-Krebsmittel Glivec. Der Basler Pharmakonzern lobbyierte dagegen – mit der Unterstützung des Bundes.

Mittlerweile ist das Thema Zwangslizenzen auch im Parlament angekommen. Zwei linke Politiker haben Vorstösse eingereicht, darunter SP-Nationalrat Angelo Barile. Anstoss dafür sei die Kampagne von Public Eye gewesen. Aufgrund der enorm hohen Preise einzelner Medikamente sollten Zwangslizenzen in Betracht gezogen werden, findet der Zürcher Nationalrat. Auf eine entsprechende Frage hat ihm der Bundesrat in der Sommersession geantwortet, dass die gesetzliche Grundlage für einen solchen Schritt fehle. Unter Experten sei jedoch umstritten, ob das tatsächlich zutreffe, sagt Barile. Verhinderten die Schweizer Gesetze Zwangslizenzen, so müssten diese angepasst werden, fordert Barile. Eine Antwort auf seinen Vorstoss steht noch aus.

Mittel aus dem Giftschränk

Den Befürwortern ist klar, dass der Bundesrat kaum massenhaft Zwangslizenzen erteilen

dürfte. Dies sagt auch Patrick Durisch von Public Eye. Der Bund müsse die Zwangslizenz bewusst als politisches Instrument einsetzen, bevor die Schweiz aufgrund der hohen Gesundheitskosten teure Präparate rationieren müsse. «Sollten die Pharmafirmen bei überhöhten Medikamentenpreisen nicht einlenken, dann ist eine Zwangslizenz ein rechtlich legitimes Mittel», sagt Durisch. Der Bund dürfe hier nicht aus Angst vor der Pharmaindustrie einknicken.

Ein wichtiger Verbündeter scheint mit den Krankenkassen auszufallen. Das Mittel stelle einen sehr starken Eingriff dar, sagt Andreas Schiesser, zuständig für Arzneimittel-Tarife beim Verband Curafutura. Zwangslizenzen solle man nur in Extremsituationen in Betracht ziehen. «Wenn man den Patentschutz grundsätzlich infrage stellt, könnte das die Erforschung neuer Medikamente gefährden», sagt Schiesser.

Für die Pharmabranche stellt eine Zwangslizenz nichts weniger als einen Griff in den Giftschränk dar. Entsprechend deutlich fällt das Urteil des Lobbyverbands Interpharma in einem Positionspapier aus: «Die Forderung ist konfrontativ und ideologisch». Ohne Patente gebe es keine Forschung und damit auch keine neuen Medikamente.

Gleichzeitig sei die Pharmaindustrie an einem nachhaltigen Gesundheitswesen interessiert. Mit regelmässigen Preissenkungen leiste die Branche einen Beitrag zur Kostendämpfung, steht im Papier. Allein mit der letzten Preisüberprüfungsrunde seien Einsparungen in der Höhe von 190 Millionen Franken erzielt worden. Gerade neue Krebsmittel nehme der Bund nur noch befristet für ein oder zwei Jahre auf die Liste der kassenpflichtigen Präparate auf. Danach werde der Preis erneut überprüft.

Roche wiederum kritisiert die eingangs erwähnte Studie. Sie basiere auf einer mangelhaften Methodik und vermittele einen falschen Eindruck. Bei den erwähnten Medikamenten handle es sich um anspruchsvolle Wirkstoffe. Nicht nur deren Entdeckung, auch die Formulierung und das Herstellungsverfahren seien durch Patente geschützt. Entsprechend sei das intellektuelle Eigentum komplex.

Aargauer Zeitung, 1. September 2018

Unispital verzichtet auf Onkologie-Chef und schwächt den Fachbereich schweizweit

Die Uniklinik für Onkologie in Zürich wird mit der Hämatologie fusioniert, der vakante Lehr-

stuhl bleibt leer. Führende Schweizer Krebsärzte kritisieren, dass Tumorbehandlungen den Organspezialisten überlassen werden.

Die Chefarztstelle der Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich ist seit eineinhalb Jahren vakant, der Hämatologie-Chef führt die Klinik interimistisch. Nun hat die Spitalführung entschieden, die Zwischenlösung definitiv zu machen: Die Kliniken für Hämatologie und Onkologie werden zusammengelegt. Und der Lehrstuhl für Medizinische Onkologie, der mit der Klinikführung verbunden ist, wird nicht wieder besetzt. Man habe keinen geeigneten Kandidaten gefunden, begründen Spital und Universität den Schritt.

Bekannte Schweizer Krebsärzte kritisieren, damit werde die Onkologie landesweit geschwächt. Zürich ist ein wichtiger medizinischer Ausbildungs-ort. Thomas Cerny, Präsident der Krebsforschung Schweiz, hält es auch strategisch für einen grossen Fehler, denn die Onkologie habe in der Medizin einen sehr hohen Stellenwert: «Sie ist die Front der ganzen Biomedizin, und gerade der Forschungscampus Zürich hat auf diesem Gebiet viele gute Leute.» Leider fehle auf der klinischen Seite ein Chefarzt, der das Fach stark vertrete. Franco Cavalli bedauert die Situation in Zürich ebenfalls. Der frühere SP-Nationalrat und Onkologie-Chef in Bellinzona ist bis heute engagiert in der Forschung und Weiterbildung und betreut noch Patienten. Gerade kürzlich habe sich ein Prostatapatient, der in Zürich behandelt wurde, ihm gegenüber gewundert, «dass er dort nie einen Onkologen gesehen hat».

Sowohl Cavalli als auch Cerny orten das Problem in der Vorherrschaft der Organ-Professoren. «Sie beanspruchen die Krebsbehandlungen in ihren Organen für sich», sagt Cavalli. Darum hätten sich die besten Onkologen der Schweiz auch nicht in Zürich beworben. Sie zögen die Unispitäler von Bern, Basel oder Lausanne vor, wo sie mehr Einfluss hätten.

Tages-Anzeiger, 1. Oktober 2018

Am Unispital Zürich ist ein Kulturwandel überfällig

Ein paar mächtige Chefärzte haben nach wie vor das Sagen. Sie verhindern einen starken Onkologen.

Das Universitätsspital Zürich rühmt sich, zur Weltspitze in der Medizin zu gehören. Seine Stärke gründet wesentlich auf dem Hochschulstandort Zürich: Die Uni und die ETH haben hervorragende Forscherinnen und Forscher, speziell in der Biomedizin. Um Erkenntnisse der

Wissenschaft in Zukunft noch schneller in die Praxis umzusetzen, wurde soeben eine neue Position in der Unileitung geschaffen: Beatrice Beck Schimmer soll als Direktorin universitäre Medizin die Exponenten der verschiedenen Institutionen zusammenbringen, damit diese ihre Arbeit koordinieren. Zum Wohle der Patientinnen und Patienten. Die Onkologie ist dabei erklärtermassen ein Schwerpunkt.

Und jetzt das: Das Unispital verzichtet auf einen Chefarzt für Medizinische Onkologie, und die Uni will den zugehörigen Lehrstuhl nicht mehr besetzen. Dieser Entscheid ist nicht nachvollziehbar. Umso mehr, als die Krebsbehandlung gerade neu erfunden wird. Das Stichwort heisst personalisierte Medizin oder auch Präzisionsmedizin. Die vielversprechenden Therapien kommen bei allen Tumorarten zum Einsatz, unabhängig vom Organ, in dem der Krebs ausgebrochen ist. Bereits sind erste Medikamente zugelassen.

Doch im Unispital sind weiterhin die Organ-Spezialisten für die Krebsbehandlungen zuständig. Es sind Professoren mit viel Einfluss in der medizinischen Fakultät, Chefärzte mit viel Macht im Spital. Sie wollen nicht, dass ihr Einfluss kleiner wird. Dass ein starker Onkologe bei ihnen mitredet. Der letzte Onkologie-Chefarzt hat dies zu spüren bekommen und ist weggegangen, in die USA. Andere gute Schweizer Krebsärzte wollen gar nicht erst nach Zürich kommen.

Das Unispital Zürich ist unter Ärzten bekannt dafür, dass man spitze Ellbogen braucht. Das ist von jeher so. Die Spitalleitung scheint machtlos. Sie setzte schon früher und setzt auch heute ihre Hoffnung darauf, dass eine neue Generation von Chefärzten den überfälligen Kulturwandel bringen wird. Statt weiter zu hoffen, würde sie besser handeln.

Tages-Anzeiger, 1. Oktober 2018

Kein Chef-Onkologe mehr am Unispital

Das Zürcher Universitätsspital legt die Kliniken für Hämatologie und Onkologie zusammen, Chef wird der Hämatologie-Professor. Der Präsident der Schweizer Krebsforschung kritisiert den Entscheid scharf.

Es erscheint paradox: Krebs gehört zu den am weitesten verbreiteten Krankheiten unserer Zeit, unzählige Forschungsteams und Pharmafirmen auf der ganzen Welt suchen nach neuen wirksamen Behandlungsmethoden. Doch das Universitätsspital Zürich schafft die Chefarztstelle für Onkologie ab. Die Medienstelle bestätigt Recherchen des TA: «Der Lehrstuhl für Onkolo-

gie, verbunden mit der Klinikleitung Onkologie am Unispital, wurde ausgeschrieben. Allerdings konnte aus dem relativ kleinen Bewerberfeld kein geeigneter Kandidat berufen werden.»

Spitaldirektion und Spitalrat hätten daher entschieden, die Kliniken für Hämatologie und Onkologie zu fusionieren. Der bisherige Hämatologie-Chef Markus Manz wird Chef über beide Fachbereiche. Ob auch die zwei Lehrstühle zusammengeführt werden, müssen die Universitätsleitung und der Universitätsrat beschliessen. Es wäre eine Überraschung, wenn sie dies nicht täten.

Beliebter Arzt ging nach USA

Vor eineinhalb Jahren hat der letzte Onkologie-Professor, Roger Stupp, Zürich verlassen – zum Bedauern vieler Tumorpatienten, die ihn als Arzt sehr schätzten. Der international renommierte Onkologe und Spezialist für Hirntumoren folgte einer Berufung nach Chicago. Vier Jahre nur hatte er im Unispital Zürich gewirkt. Laut Insidern konnte er seine Pläne, eine starke klinikübergreifende Onkologie aufzubauen, nicht verwirklichen. Stupp selber wollte sich gegenüber dem TA nicht über die Gründe seines Weggangs äussern.

Tatsache ist, dass die Onkologie im Unispital Zürich weitgehend organspezifisch organisiert ist. Für die Hirntumoren sind die Neurologen zuständig, für die Hauttumoren die Dermatologen, um Brustkrebspatientinnen kümmern sich die Gynäkologen, um Patienten mit Prostatakrebs die Urologen. Das ist historisch so gewachsen und wurde in den letzten Jahren strukturell verfestigt. Es gibt im Unispital 17 zertifizierte Organzentren. Diese sind im Cancer Center zusammengefasst, welches «die Expertise der einzelnen Fächer bündelt, um die Patientinnen und Patienten umfassend und interdisziplinär zu betreuen», wie das Unispital schreibt. Und weiter: «Das Cancer Center wurde inzwischen zum Comprehensive Cancer Center Zürich erweitert, um die Zusammenarbeit zwischen Kliniken und Forschung zu vertiefen und die Nachwuchsförderung im Fachgebiet zu fördern.»

«Weiterhin Schwerpunkt»

Das Unispital verneint, dass die Onkologie durch die Abschaffung der eigenen Klinik geschwächt werde: «Sie ist und bleibt für uns ebenso wie für die anderen universitären Spitäler ein Schwerpunktthema.»

In Fachkreisen kommt der Entscheid allerdings gar nicht gut an. Einer der bekanntesten Krebsärzte der Schweiz ist Thomas Cerny, Präsident der Stiftung Krebsforschung Schweiz und bis vor kurzem Onkologie-Chefarzt im Kantonsspital St. Gallen. Was Zürich tue, sei «strategisch ein Riesenfehler», kritisiert Cerny. «Wenn man Krebs als Thema wirklich ernst nimmt, müsste man einen guten Onkologen einsetzen.»

Doch in Zürich seien die Onkologie-Chefs zunehmend geschwächt worden, weil alte Machtkämpfe dominierten. «Den Organ-Chefs wurde zu viel zugestanden.» Es gebe in der Schweiz hervorragende Onkologen, sagt Cerny, doch die wollten nicht nach Zürich gehen. Das Universitätsspital Zürich habe kein richtiges Tumorzentrum. Das Cancer Center des Unispitals nennt Cerny einen «Papiertiger». Er bedauert: «Wenn die Onkologie in Zürich schwächelt, ist dies ein Nachteil für die ganze Schweiz.»

Die organisatorische Zusammenlegung der Kliniken für Hämatologie und Onkologie ist für Cerny grundsätzlich sinnvoll, das sei vielerorts so. «Doch den Lead in der Onkologie muss an einer Universität ein Chefarzt mit einer Professur für Medizinische Onkologie haben.» Die Hämatologie decke nur rund 20 Prozent der Krebsarten ab.

Der Zürcher Professor für Hämatologie ist zwar in seinem Fachgebiet anerkannt, doch in der Onkologie fehlt ihm die Expertise. Das zeigt sich zum Beispiel darin, dass er keine Weiterbildungen für Facharztanwärter Onkologie durchführen darf; diese Aufgabe müssen die Leitenden Ärzte übernehmen.

Fachpräsident sieht Problem

Laut Markus Borner, Co-Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie, wird die Fachgesellschaft überprüfen, ob das Unispital die Bedingungen für eine Onkologie-Ausbildungsklinik auf höchstem Niveau weiterhin erfüllt. Diese Prüfung sei Standard bei Wechseln, sagt Borner. Er hält Markus Manz für einen hervorragenden Forscher und Manager. Er traut dem Hämatologen zu, die onkologische Weiterbildung gut zu organisieren und Krebs-spezialisten aus dem Mittelbau nachzuziehen.

Borner teilt allerdings die Kritik von Cerny am System von Zürich: «Die Organ-Spezialisierung ist ein Problem. Denn die Onkologie ist ein Querschnittfach, nur Onkologen haben eine genügend breite Erfahrung mit medikamentösen Therapien und deren Nebenwirkungen.»

Neue Medikamente

Dies wird je länger, desto wichtiger. Thomas Cerny begründet die Notwendigkeit eines starken, fächerübergreifenden Onkologie-Chefs mit der pharmazeutischen Entwicklung: Während früher organspezifische Medikamente üblich waren, würden heute bereits erste Medikamente zugelassen, die unabhängig vom Organ hochpräzise auf individuelle molekulargenetische Veränderungen zielen. Sie kommen laut Cerny bei allen Tumorarten zum Einsatz, welche diese Veränderungen aufweisen. «Das Zeitalter der individualisierten medikamentösen und immunologischen Therapie hat begonnen.»

Gregor Zünd, Direktor des Unispitals Zürich, stimmt im Grundsatz zu: «Die Organisation nach Organen ist historisch gewachsen und bietet uns im Moment Sicherheit, doch mittelfristig müssen wir sie ändern.»

Aktuell haben Unispital und Uni noch gar nicht nach einem Onkologie-Chef gesucht, der in der Immuntherapie Spitze ist, sondern vielmehr nach einem Onkologen, der auf Lungentumoren spezialisiert ist – weil ein solcher eben gerade fehlt. Da diese Suche erfolglos war, wird die Chefarztstelle nun abgeschafft.

Tages-Anzeiger, 1. Oktober 2018

Alerte au business de la fausse science

Tous les ans, de pseudo-revues savantes publient des milliers d'articles qui n'ont pas de valeur scientifique.

Le savoir, lui non plus, n'échappe pas à la contrefaçon. La part prise par la «fausse science» dans la production scientifique mondiale augmente de manière considérable depuis une dizaine d'années et aucun signe de pause ne semble poindre à l'horizon. Au sein d'une collaboration baptisée «Fake Science» et formée de 23 médias internationaux, dont la *Norddeutscher Rundfunk (NDR)*, la *Süddeutsche Zeitung*, *The New Yorker* ou encore *l'Aftenposten*, *Le Monde* a enquêté sur l'ampleur et l'impact de ce phénomène, qui n'épargne pas la France.

A quoi peut ressembler de la science contre-faite? Depuis une décennie, des dizaines de maisons d'édition peu scrupuleuses comme Omics et Science Domain (Inde), Waset (Turquie) ou encore Scientific Research Publishing (Chine) ont créé des centaines de revues en accès libre au nom ronflant, ayant toutes les atours de vraies revues savantes. Mais contrairement à celles-ci, ces journaux ne disposent pas d'un comité éditorial, ils facturent des frais aux chercheurs – de l'ordre de quelques centaines d'euros par article – et publient les «travaux» sans contrôle et très rapidement. Ils ne soumettent pas les manuscrits des comptes rendus de recherche qu'ils reçoivent à la «revue par les pairs» (*peer review*, en anglais). Ce processus de contrôle qualité, préalable à toute publication savante, est l'une des étapes-clés de la construction de la science.

Le même mécanisme existe pour les conférences scientifiques: souvent sollicités par courriel, des chercheurs s'inscrivent, mo-

yennant finance, pour présenter leurs travaux. Mais il n'y a bien souvent personne – ou pas grand monde – pour écouter ces simulacres de conférences.

Données fabriquées

De la diffusion de fausses informations à la promotion de médicaments en passant par l'activisme climatosceptique ou antivaccin, voire simplement la volonté de chercheurs de «gonfler» artificiellement un CV: les motivations des chercheurs sont nombreuses. En 2014, des «travaux» publiés dans de telles fausses revues ont par exemple été présentés sous les ors de l'Académie des sciences française, pour mettre en doute la responsabilité humaine dans le changement climatique en cours...

Les journalistes de la *Süddeutsche Zeitung* et de la *NDR* ont mis la main au portefeuille: ils ont soumis pour publication au *Journal of Integrative Oncology*, édité par la société Omics, les résultats d'une étude clinique montrant que de l'extrait de propolis était plus efficace sur le cancer colorectal que les chimiothérapies conventionnelles. L'étude était fictive, les données fabriquées, et les auteurs, affiliés à un institut de recherche imaginaire, n'existaient pas non plus. La publication fut néanmoins acceptée en moins de dix jours et publiée le 24 avril. Le patron d'Omics ayant été ensuite contacté par les journalistes de la collaboration Fake science, l'article a été retiré – il reste néanmoins visible dans le cache de Google...

Impact sur les finances publiques

Pour Ivan Sterligov, même présents dans une base de données, les articles publiés dans des journaux potentiellement prédateurs sont moins cités que les autres. «Cela confirme que ce qui est recherché [par ceux qui publient dans des revues] est d'ajouter des lignes supplémentaires à leur liste de publications», estime-t-il. Et, ainsi, d'embellir leur CV.

Les chiffres sont parfois vertigineux. Selon les travaux de M. Sterligov, le Kazakhstan a eu jusqu'à 50% de sa production scientifique publiée dans des revues douteuses en 2013. En 2015, l'Indonésie était en première place avec 32%. Deux ans plus tard, cette dernière demeurerait à 30% de sa production nationale dans des revues douteuses, tandis que le Kazakhstan refluit à 15%. Les pays européens sont au-dessous de 1%. La Chine ou l'Iran imposent depuis peu à leurs savants des règles limitant le recours à ces éditeurs. Au total, la médecine, l'ingénierie et la pharmacologie sont les domaines les plus représentés et en croissance.

Cette production de fausse science pèse à l'évidence sur les finances publiques des pays les plus touchés: ce sont généralement des laboratoires publics qui alimentent le chiffre d'affaires des éditeurs frauduleux. «D'une manière générale, il est probable que ce sont les fausses conférences qui coûtent le plus cher, puisque outre l'inscription, il y a de nombreux frais associés: déplacement, hébergement...», estime Marin Dacos, conseiller «science ouverte» de la ministre de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation, Frédérique Vidal.

Aux Etats-Unis, la Commission fédérale du commerce a lancé des poursuites au printemps contre l'éditeur Omics pour tromperie. Selon le memorandum des avocats de la FTC, le chiffre d'affaires de la société a été supérieur à 50 millions de dollars entre 2011 et 2017. Interrogé par les membres de la collaboration Fake science, le patron d'Omics défend bec et ongles l'intégrité de son activité.

Le Monde, 20 juillet 2018

Les Etats-Unis, l'homme malade des pays du Nord

Deux analyses lient le déclin de l'espérance de vie américaine à de «profonds» problèmes de société.

Les Etats-Unis sont atteints d'une maladie «systémique», et cela devrait inciter les autres pays développés à la vigilance. C'est, en substance, la conclusion de deux études publiées, mercredi 15 août, dans le *British Medical Journal*. La première, conduite par Steven Woolf (Virginia Commonwealth University), révèle une hausse inquiétante de la mortalité chez les adultes américains d'âge moyen au cours des dix-sept dernières années et singulièrement depuis 2012, où l'espérance de vie américaine a commencé à stagner, avant de décliner à partir de 2015.

Cette année-là, indique la seconde étude, conduite par Jessica Ho (University of Southern California) et Arun Hendi (université de Princeton), une douzaine de pays riches dont la France connaissaient simultanément un déclin significatif de leur espérance de vie par rapport à 2014. Brusque et inédite par son caractère collectif, cette chute a cependant été généralement compensée par un rebond l'année suivante, à l'exception du Royaume-Uni et des Etats-Unis.

Outre-Atlantique, cette baisse de l'espérance de vie enregistrée en 2015 s'est même confirmée en 2016. L'indice pointait alors à 78,6

ans, soit 0,3 an de moins qu'en 2014. Des données préliminaires rendues publiques en mai par l'Associated Press indiquaient que l'année 2017 devait connaître une nouvelle chute de la longévité. Elle serait alors la troisième année d'affilée de déclin – situation sans précédent depuis plusieurs décennies.

Pour comprendre, Steven Woolf et ses coauteurs ont comparé les caractéristiques de la mortalité de la population américaine âgée de 25 à 64 ans, par origine ethnique, entre 1999 et 2016. «Entre 1999 et 2016, les taux de mortalité toutes causes confondues n'augmentent pas uniquement parmi les Blancs, mais aussi chez les Amérindiens», écrivent les auteurs. Les trois autres groupes ethniques étudiés (Noirs, Hispaniques et Asiatiques) ont d'abord connu une baisse de mortalité, qui s'est interrompue entre 2009 et 2011, avant de partir à la hausse.

Premier constat: les overdoses sont la première cause d'accroissement de la mortalité, dans tous les groupes. Les taux de mortalité due à l'utilisation de drogues ou de médicaments augmentent ainsi de plus de 410% chez les Amérindiens, 150% chez les Noirs, 80% chez les Hispaniques...

Ce sont les stigmates de la crise des opioïdes qui frappe les Etats-Unis depuis la mise sur le marché, au milieu des années 1990, de puissants antalgiques proches de la morphine. Ceux-ci ont plongé dans la dépendance plus de 2 millions d'Américains et entraînent aux Etats-Unis plusieurs dizaines de milliers de morts par an. Ce constat n'est pas nouveau.

Des inégalités sociales fortes

Mais, soulignent Steven Woolf et ses coauteurs, ce n'est pas la seule cause. «Les taux de mortalité à mi-vie, expliquent les chercheurs, ont aussi augmenté pour un large éventail de maladies touchant de multiples fonctions et organes du corps humain.» Chez les Amérindiens, les taux de mortalité entre 25 et 64 ans ont ainsi augmenté pour douze causes différentes, dont les maladies dues à l'hypertension (+ 270%), le cancer du foie (+ 115%), les hépatites virales (+ 112%), les maladies du système nerveux central (+ 100%)... Suicides, maladies hépatiques liées ou non à l'alcool, tumeurs cérébrales, maladies respiratoires ou métaboliques ou encore obésité font grimper la mortalité dans parfois plusieurs groupes.

Les taux de mortalité augmentent à travers l'ensemble de la population américaine pour une douzaine d'affections. Cela signale, pour les auteurs, que la dégradation de la santé aux Etats-Unis est le fait «de causes profondes et systémiques». «Nous soupçonnons que l'inégalité croissante des revenus, les déficiences de l'éducation, la fracture sociale et le stress peuvent jouer un rôle important, explique M. Woolf. D'autres facteurs pourraient inclure le

manque d'accès universel aux soins, la possession d'armes à feu par la population et les taux élevés d'obésité.»

L'épidémiologiste Philip Landrigan (Boston College), qui n'a pas participé à l'étude, salue des travaux «très solides». «Les données présentées ne permettent pas de distinguer les déterminants profonds de cette dégradation de l'état de santé des Américains. Mais il est clair que lorsque vous créez des inégalités sociales fortes, vous créez une catégorie de la population qui finit par voir son espérance de vie se réduire, dit-il. Il faut aussi avoir à l'esprit ce que montrent de nombreux travaux: les plus pauvres sont aussi ceux qui sont les plus exposés à presque tous les polluants environnementaux comme le plomb, les pesticides, la pollution de l'air... Ce facteur potentiel est fréquemment négligé.»

En outre, cette détérioration de l'état de santé des Américains intervient alors que le tabagisme est outre-Atlantique à un niveau historiquement bas (environ 15,5% de la population adulte fumait en 2016) et que la consommation moyenne d'alcool par habitant n'a que marginalement augmenté sur la période étudiée (de 8,25 litres par personne de plus de 14 ans et par an en 1999, à 8,8 litres en 2015).

La seconde étude souligne de son côté la profonde singularité des Etats-Unis au sein d'un échantillon de dix-huit pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques. Les deux scientifiques ont analysé les causes de l'excès de mortalité qui a conduit, entre 2014 et 2015, à une baisse significative de l'espérance de vie dans douze de ces pays – en moyenne 0,21 année perdue pour les femmes et 0,18 pour les hommes.

Une perte «sans précédent»

Selon leurs travaux, les grandes causes de décès ont été les maladies respiratoires, cardiovasculaires, du système nerveux central et les désordres mentaux, et elles ont majoritairement concerné les plus de 65 ans. La sévère épidémie de grippe semble avoir été un facteur déterminant. Aux Etats-Unis, au contraire, la perte d'espérance de vie «s'est concentrée sur des populations d'âges moins avancés», inférieurs à 65 ans. Et la grippe n'y a que peu à voir.

«Des gains monumentaux d'espérance de vie ont été la tendance dominante dans les pays développés à haut revenu tout au long du XX^e et du XXI^e siècle», notent les auteurs. Toutefois, cette perte importante enregistrée simultanément dans douze pays riches est «sans précédent».

«Ce pic de mortalité a souvent été attribué aux effets directs et indirects d'une sévère épidémie de grippe, en particulier sur les personnes âgées, écrit Domantas Jasilionis (Institut Max-Planck pour la recherche en démographie), dans un éditorial publié par le *British Medical*

Journal. Il est frappant de constater que les systèmes de santé des pays riches les plus avancés ont été incapables de gérer ce défi imprévu, avec pour conséquence la première réduction de longévité en plusieurs décennies. Cela pourrait être le signe de problèmes plus profonds.»

Pour Jay Olshansky (université de l'Illinois), qui avait prédit, en 2005 dans le *New England Journal of Medicine*, un renversement imminent de tendance aux Etats-Unis, cela signale aussi que «l'ère où l'on pouvait gagner beaucoup d'espérance de vie est révolue». Un point toujours débattu.

Le Monde, 17 août 2018

De l'immunothérapie aussi pour les enfants

Le CHUV devrait lancer un essai clinique l'été prochain permettant à des enfants atteints de cancer, notamment de leucémie aiguë, de pouvoir bénéficier de ce traitement novateur.

Chaque année, en Suisse, on recense entre 200 et 220 nouveaux cas de cancer touchant des enfants de moins de 15 ans. Leucémies, tumeurs cérébrales, cancer des ganglions lymphatiques... grâce aux progrès de la médecine, ces différentes affections se soignent de mieux en mieux. Aujourd'hui, plus de 80% des malades peuvent être traités avec succès, contre 60% dans les années 1970 et 1980. Ce progrès, certes majeur, ne doit toutefois pas faire oublier les 20% de patients en rechute ou présentant des formes résistantes de la maladie.

Pour ces derniers, de nombreux espoirs reposent désormais sur l'immunothérapie à base de lymphocytes T modifiés, appelés chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells). Initialement utilisée dans le traitement du mélanome, cette technique – qui vise à transformer les cellules immunitaires du patient en médicament personnalisé – a montré des résultats très prometteurs lors d'essais cliniques de phase précoce menés aux Etats-Unis, entre 2014 et 2016, sur une quarantaine de jeunes patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë en rechute ou réfractaire. Dans le cadre de cette étude, l'équipe de Michael Jensen, à l'Hôpital pédiatrique de Seattle, est en effet parvenue à un taux de rémission de 90% avec des résultats durables.

Bonne nouvelle: les jeunes patients suisses pourront également bénéficier de cette technique dans un avenir proche, puisqu'elle sera introduite au CHUV, à Lausanne, au sein d'un essai clinique qui devrait débiter au cours

de l'été 2019. L'annonce en a été faite le 30 août dernier lors d'une soirée de l'association Zoé4life, qui fête cette année ses 5 ans d'existence et soutient financièrement le projet.

«Les enfants sont trop souvent négligés dans la recherche, c'est pour cela que nous avons souhaité pouvoir leur faire bénéficier de notre expertise en immunothérapie adulte, explique le Professeur George Coukos, chef du Département d'oncologie UNIL-CHUV. Cette technique a déjà eu beaucoup de succès aux Etats-Unis et nous avons considéré qu'il était important de pouvoir aussi développer ces thérapies de nouvelle génération au sein de notre centre académique.»

Concrètement, le concept des CAR T-cells repose sur le fait de modifier génétiquement, en laboratoire, certaines cellules immunitaires du patient, appelées lymphocytes T, afin de les munir d'un récepteur - le CAR -, capable de traquer les cellules cancéreuses et de les détruire. Réinjectées ensuite dans le corps du malade, ces cellules possèdent une longue durée de vie et sont donc capables d'éradiquer des cellules cancéreuses qui réapparaîtraient après plusieurs mois, voire même plusieurs années.

«Après le traitement initial, les lymphocytes T modifiés se mettent au repos et deviennent, s'ils persistent dans l'organisme du patient, des cellules mémoire en mesure de se réactiver si nécessaire, décrit Francesco Ceppi, chef de clinique dans le service d'hématologie-oncologie pédiatrique du CHUV, qui sera responsable de l'essai clinique. Il s'agit certainement de l'approche la plus novatrice de ces dix dernières années dans la lutte contre la leucémie aiguë de l'enfant, mais nous devons encore travailler pour obtenir un traitement qui soit le plus performant possible, y compris sur d'autres formes de cancers pédiatriques.»

En différents temps

Outre la prise en charge des leucémies, l'équipe du CHUV aimerait pouvoir offrir, par le biais de cette méthode, de nouvelles possibilités thérapeutiques aux jeunes patients atteints de tumeur cérébrale, de neuroblastome métastatique - une forme de la maladie touchant le système nerveux -, de tumeur solide ou de lymphome (cancer des ganglions lymphatiques) non hodgkinien. «Dans un premier temps, ce traitement sera proposé aux patients présentant des maladies réfractaires ou en rechute, puis nous verrons s'il est possible d'élargir les indications par la suite», détaille Maja Beck Popovic, médecin-chef de l'Unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHUV.

De son côté, Novartis s'est également vu attribuer, fin août, une homologation de la Commission européenne pour sa thérapie cellulaire

contre la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B, le Kymriah. Développé en collaboration avec l'Université de Pennsylvanie, ce traitement repose aussi sur une thérapie par CAR T-cells. S'il offre une nouvelle solution prometteuse de traitement aux patients jusqu'à 25 ans, ce dernier présente toutefois un certain nombre de limitations. Son prix notamment, pouvant atteindre jusqu'à 470 000 francs. Mais pas seulement: «Le Kymriah n'est administré qu'aux patients chez qui une série de traitements antérieurs ont échoué, y compris la greffe de moelle osseuse, analyse Francesco Ceppi. Seul un nombre restreint d'enfants sera donc éligible au médicament.»

Le Temps, 18 septembre 2018

Offline: Why has global health forgotten cancer?

Later this month (at the UN General Assembly) the global health community will likely witness an inflection point in the history of non-communicable disease (NCD) prevention and control. But one fact is certain. Whatever countries do to show they are taking NCDs more seriously, cancer treatment will be missing from their commitments. Cancer's undeserved neglect makes it the Cinderella of the emerging NCD movement. As health diplomats celebrate their political success, millions of people living with cancer will be consigned to early and painful deaths. Nothing illustrates the embedded irrationality of global health more than our attitudes to cancer. In 2016, according to the Global Burden of Disease, 8 - 9 million people died from cancer (23% of total worldwide deaths from NCDs, and 16% of deaths from all causes). The leading causes of cancer death are tumours of the trachea, bronchus, and lung (1 - 7 million deaths); gynaecological cancers (breast, cervix, ovary, and uterus: 1 million deaths); gastric cancer (834 000 deaths); colorectal cancer (829 600 deaths); and liver cancer (828 000 deaths). So why the indifference?

The NCD community has become trapped in an ideology that privileges prevention over treatment. A similar mistake disfigured the early response to AIDS. I can recall senior WHO leaders two decades ago agreeing that a generation of people living with HIV would have to die before the pandemic could be controlled by prevention. Only anger and activism overturned the complacency of traditional public health practice. But the NCD community has no time for anger or activism. It prefers repeating and re-emphasising the old nostrums. We can all agree that tobacco control and vaccination against hepatitis B and human papillomavirus are indispensable in-

terventions to curb cancer. But what about the treatment of breast cancer? Or surgery for resectable tumours? Or specialist services for cervical cancer? Or chemotherapy and radiotherapy facilities? Or treatment for childhood cancers? Or palliative care services? Silence.

Two arguments will be mounted against the charge that global health has forgotten cancer treatment. First, if global health is about remedying inequity, and if those remedies are mainly concerned with resource-poor communities, then cancer treatment cannot be a priority. If, for example, one examines the top 20 causes of age-standardised disability-adjusted life-years (DALYs) in sub-Saharan Africa, you will see that cancer is absent. The global health community is therefore surely right to focus on AIDS, tuberculosis, malaria, and other infectious diseases. It should definitely accommodate ischaemic heart disease, stroke, diabetes, major depression, and chronic obstructive pulmonary disease. But cancer? No. A second argument is that even if we concede that cancer should be taken more seriously, the treatment gap will best be filled by focusing not on specific diseases but on strengthening health systems and achieving universal health coverage (UHC). Both claims are flawed. Take gynaecological cancers. The majority of women who die from breast and cervical cancer live in low-income and middle-income settings. Cancer should be a major health priority in the poorest countries. That is true today. It is even more true if one looks only a short distance into the future. As *The Lancet's* 2016 Series on Health, Equity, and Women's Cancers described, 1.7 million women are diagnosed with breast cancer annually. By 2030, the number of women diagnosed with breast cancer is projected to rise to 3.2 million. It is entirely wrong to suggest that cancer should only be a concern for richer nations. As to UHC filling the gap in cancer care, one mistake made by UHC advocates is that repeating the mantra of universal coverage is empty rhetoric without specifying the services that UHC should include. Too often, cancer treatment is absent from the debate about UHC. Some progress is being made. In its 2017 updated «Appendix 3»—a WHO-branded list of approved policy options to prevent and control NCDs—the agency does include treatment services for early cervical, breast, and colorectal cancers, together with palliative care, although none receive the coveted «bolding». The Disease Control Priorities Project does not let countries off the hook so easily and goes further, including services to treat selected childhood cancers. The global health community has long let down those living with cancer. It is inexplicable that it continues to do so.

The Lancet, Vol 392, September 8, 2018

Bessere Rahmenbedingungen für betreuende und pflegende Angehörige

Weil die Bevölkerung in der Schweiz zunehmend älter wird, nimmt auch der Bedarf an Pflege und Betreuung zu. Die professionellen und institutionellen Angebote stossen an ihre Grenzen, gefragt ist die Unterstützung durch Angehörige. Die Politik hat mit Aktions- und Förderplänen, sowie mit einem neuen Gesetzesentwurf zur Verbesserung der Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit und Angehörigenbetreuung verschiedene Schritte in die richtige Richtung getan. Doch noch bleibt viel zu tun.

In der Schweiz erkranken jährlich ca. 40'000 Menschen neu an Krebs. Davon sind 16'000 im erwerbsfähigen Alter. Zudem wird jährlich bei etwa 200 Kindern und Jugendlichen vor dem 18. Lebensjahr Krebs diagnostiziert. Eine Krebserkrankung und deren Behandlung bringt diverse belastende körperliche und psychische Auswirkungen mit sich. Die Bewältigung der Krebserkrankung sowie die Rückkehr in den Alltag stellen immense Herausforderungen dar und benötigen grosse Unterstützung durch die Angehörigen. Deshalb ist Krebs auch für Angehörige eine grosse Belastung. Insbesondere in Akut-, aber auch in palliativen Situationen sind für den erkrankten Menschen die Nächsten die wichtigste Stütze. Der Verlauf bei Krebs ist schwierig vorhersehbar. Für betreuende und pflegende Angehörige bedeutet dieser Spagat zwischen Pflege, Beruf, eigener Familie und eigenen Bedürfnissen eine grosse Herausforderung. Dies hat oft negative gesundheitliche Auswirkungen und kann zudem zu substanziellen finanziellen Einbussen bei einer Reduktion oder bei Verlust der Erwerbstätigkeit führen. Die Erwerbstätigkeit gilt es unbedingt zu erhalten: So sichert diese nicht nur die Existenz und gewährleistet die Altersvorsorge, sondern ermöglicht zudem die gesellschaftliche Teilhabe und den sozialen Austausch.

Nötig: Ausbau von Entlastungsangeboten

Der demografische Wandel in der Schweiz geht mit immer mehr chronischen Erkrankungen einher. Der Bedarf an Betreuung und Pflege für erkrankte Personen nimmt zu. Das Gesundheitswesen mit professioneller und institutioneller Pflege allein kann diesen Bedarf nicht mehr decken. Dafür stehen weder die notwendigen Fachpersonen noch die finanziellen Mittel zur Verfügung. Dies hat auch der Bundesrat erkannt. Als Teil seiner gesundheitspolitischen

Prioritäten Gesundheit2020 hat er am 5. Dezember 2014 einen Aktionsplan zur Unterstützung und Entlastung von pflegenden Angehörigen verabschiedet. Ziel dieses Aktionsplans ist es, für betreuende und pflegende Angehörige gute Rahmenbedingungen zu schaffen. Dazu zählen u. a. passende Unterstützungs- und Entlastungsangebote, die es Angehörigen erlauben, sich auch über längere Zeit für ihre kranken und pflegebedürftigen Familienmitglieder zu engagieren, ohne ihre Erwerbstätigkeit reduzieren oder aufgeben zu müssen. Nötig sind zum einen bessere Informationen und der Ausbau von Entlastungsangeboten, wie Unterstützung durch Freiwillige oder Kurzaufenthalte in Alters- und Pflegeheimen. Zum anderen braucht es Massnahmen, um die Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit und Angehörigenpflege zu fördern. Die Umsetzung dieser Massnahmen soll gemeinsam mit den Kantonen, Gemeinden und privaten Organisationen angegangen werden.

Die bessere Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit mit Betreuungs- und Pflegeaufgaben entspricht auch dem Ziel der Fachkräfteinitiative-plus (FKI-plus) von Bund und Kantonen aus dem Jahr 2015. Deshalb hat der Bundesrat am 4. März 2016 ein Förderprogramm gutgeheissen, welches von 2017 bis 2020 dauert. Das Förderprogramm des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) hat zum Ziel, die Situation und die Bedürfnisse von betreuenden und pflegenden Angehörigen besser zu verstehen, damit die Anbieter ihre Unterstützungs- und Entlastungsangebote bedarfsgerecht weiterentwickeln können.

Damit betreuende und pflegende Angehörige ihre Erwerbstätigkeit beibehalten können, hat der Bundesrat nun einen Vorentwurf für das Bundesgesetz über die Verbesserung der Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit und Angehörigenbetreuung in die Vernehmlassung geschickt (27. Juni bis 16. November 2018). Darin schlägt er drei Massnahmen vor:

- **Anspruch auf kurze Abwesenheiten (3 Tage) vom Arbeitsplatz aufgrund Krankheit oder Unfall von verwandten und nahestehenden Personen inkl. Lohnfortzahlung**

Mit der geplanten Neuregelung erhalten Erwerbstätige einen Anspruch auf Freistellung von bis zu drei Tagen (pro Ereignis) für die Betreuung von kranken oder verunfallten verwandten sowie auch von nahestehenden Personen. Die Notwendigkeit der Betreuung muss nachgewiesen werden. Auch die Lohnfortzahlung ist in diesem Fall geregelt.

- **Betreuungsurlaub für Eltern von schwer kranken oder verunfallten Kindern (14 Wochen innerhalb 18 Monaten)**

Erwerbstätige Eltern, deren Kind infolge Krankheit oder Unfall einen erhöhten Bedarf an Begleitung und Pflege hat, sollen Anspruch auf einen Betreuungsurlaub von maximal 98 Tagen haben. Der Betreuungsurlaub soll über eine Versicherung des Lohnausfalles des betreuenden Elternteils über das Bundesgesetz über den Erwerbsersatz (EOG) finanziert werden. Der Anspruch besteht pro Krankheits- oder Unfallereignis und die 14 Wochen können während der Rahmenfrist von 18 Monaten – am Stück oder wochenweise – bezogen werden. Wenn beide Eltern erwerbstätig sind, wird der Betreuungsurlaub grundsätzlich paritätisch auf beide Elternteile aufgeteilt, sie können aber auch eine abweichende Aufteilung vereinbaren.

- **Erweiterung der AHV-Betreuungsgutschriften für die Betreuung von Angehörigen bereits mit leichter Hilflosigkeit und auch Konkubinatspartner/-innen**

Derzeit haben betreuende Angehörige nur Anspruch auf eine Betreuungsgutschrift der AHV, wenn die pflegebedürftige Person Anspruch auf eine Hilflosenentschädigung für mittlere oder schwere Hilflosigkeit hat. Neu soll der Anspruch auch bei der Betreuung von

Personen mit leichter Hilflosigkeit gelten. Zudem sollen auch Lebenspartner einen Anspruch auf die Betreuungsgutschriften erhalten. Eine Lebensgemeinschaft berechtigt dann zur Anrechnung von Betreuungsgutschriften, wenn das Paar während mindestens fünf Jahren einen gemeinsamen Haushalt geführt hat.

Damit die Anliegen der betreuenden und pflegenden Angehörigen in der Schweiz auch auf politischer Ebene Gehör finden, wurde Anfang dieses Jahres eine nationale Interessengemeinschaft (IG) gegründet. Die Gründungsmitglieder der IG für betreuende und pflegende Angehörige – Krebsliga Schweiz, Pro Infirmis, Pro Senectute, Schweizerisches Rotes Kreuz und Travail Suisse – sind in ihrer täglichen Arbeit mit den Herausforderungen der Angehörigenbetreuung und -pflege konfrontiert. Sie begrüßen die Bemühungen des Bundesrates, die Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit und Care-Arbeit (Betreuung und Pflege) zu verbessern. Allerdings reichen die vorgeschlagenen Massnahmen zuwenig weit. Beispielsweise braucht es dringend zusätzliche bedarfsgerechte, bezahlbare und niederschwellige Unterstützungs- und Entlastungsangebote. Insofern sind die vorgeschlagenen Massnahmen ein Schritt in die richtige Richtung, es bleibt aber noch viel zu tun. Angesichts der demografischen Entwicklung, der Notwendigkeit der Eindämmung der Gesundheitskosten sowie des Mangels an qualifizierten Arbeitskräften muss das langfristige Engagement von betreuenden und pflegenden Angehörigen unbedingt unterstützt, gesichert und gefördert werden.

*Franziska Lenz, Leiterin Politik & Public Affairs
Krebsliga Schweiz, franziska.lenz@krebssluga.ch*

Update der Nationalen Strategie gegen Krebs

Die 15 Projekte der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) sind in diverse Unteraktivitäten eingeteilt. Der Umsetzungsplan zur Weiterführung der nationalen Strategie 2017 – 2020 zeigt die vielfältigen geplanten Aktivitäten auf (www.nsk-krebsstrategie.ch).

Die Aktivitäten wiederum werden jeweils von einer Institution als Lead-Organisation geführt (mit wenigen Ausnahmen, bei denen sich zwei Organisationen den Lead teilen), zusätzlich sind zahlreiche Partnerorganisationen in die Realisation eingebunden. Die Aktivitäten der NSK bedingen die Zusammenarbeit verschiedener Organisationen und führen so zu einer sich austauschenden Community. Im Folgenden wird der Stand ausgewählter Aktivitäten per Ende September 2018 kurz ausgeführt.

Expertengremium Früherkennung (NSK 2.3): Das Expertengremium Früherkennung (EGF) wurde am 13. September 2018 offiziell konstituiert. Das EGF ist ein unabhängiger Ratgeber, welcher von Oncosuisse, Bund, Kantonen sowie Public Health Schweiz getragen wird. Ziel ist das Formulieren von Empfehlungen für Massnahmen in der Früherkennung von Krebs (Krebs-Screening). Das Gremium stützt die Empfehlungen auf wissenschaftlicher Evidenz ab und berücksichtigt dabei medizinische, epidemiologische, ökonomische, rechtliche und ethische Aspekte sowie die Interessen der Patientinnen und Patienten. Das Gremium setzt sich aus 10 unabhängigen Experten aus verschiedenen Fach- und Kompetenzbereichen zusammen und wird von Prof. Marcel Zwahlen vom Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) der Universität Bern präsiert. Die Geschäftsstelle des EGF ist in der Krebsliga Schweiz angesiedelt (office-earlydetection@krebisliga.ch) und wird von Yvonne Grendelmeier geleitet.

Arbeitsgemeinschaft Krebszentren (NSK 4.1.1): Sieben Krebszentren der Deutschschweiz haben sich im Rahmen des ersten Swiss Oncology and Hematology Congress SOHC zur Arbeitsgemeinschaft Krebszentren zusammengeschlossen (KS Aarau / Baden / Luzern / Winterthur, Claraspital BS, Hirslanden & Triemli Zürich).

Sechs weitere Spitäler sind als assoziierte Mitglieder angeschlossen. Die Krebszentren möchten verschiedene Herausforderungen gemeinsam angehen, beispielsweise die Evaluation von Tumordokumentations-Datenbanken oder das Thema «Swissness der Qualitätszertifizierungen». Präsident der Gruppe ist der Leiter Onkologie des Kantonsspitals Baden, Prof. Dr. Clemens Caspar (clemens.caspar@ksb.ch).

Regionale Netzwerke (NSK 6.2.3): Die SAKK ist an 20 Standorten aktiv. Dazu gehören die Universitätsspitäler aber auch Kantonsspitäler und regionale Zentrums-spitäler. Jedes Zentrum hat ein Einzugsgebiet von rund 300 000 bis 400 000 Bewohnerinnen und Bewohnern, was für klinische Studien eher gering ist. Gerade kleinere Spitäler, die ihren Hauptfokus auf die optimale lokale Versorgung und Behandlung legen, betreiben oft keine klinische Forschung. Dies führt in der Konsequenz aber dazu, dass Patientinnen und Patienten zwar in einer lokalen Versorgung gut aufgehoben sind, aber an ein Universitätsspital oder Zentrumsspital wechseln müssten, wenn sie an einer klinischen Studie teilnehmen wollen. Hier setzt die Idee des regionalen Netzwerks ein, das klinische Forschung und Versorgung auch in kleinräumigen Gebieten verbindet. Im Sommer wurde die Ausschreibung zur Teilnahme für interessierte Zentren publiziert, bis Ende 2018 werden die teilnehmenden Zentren feststehen. Die Umsetzung findet 2019 und 2020 statt. Informationen zum Projekt erhalten sie bei der SAKK (sabine.bucher@sakk.ch).

Förderung der Selbstwirksamkeit (NSK 5.1.3): Unter der Leitung der Onkologiepflege Schweiz und Einbezug der SGPO, KLS sowie der NSK wurde zum Thema kreatives Handeln als Mittel zur Stärkung der Selbstwirksamkeit ein erstes Projekt im Sinne eines Pilots entwickelt. Für diesen Pilot wurde die Aktivität des Schreibens über seine eigenen Erfahrungen als Hilfe bei der Verarbeitung der eigenen Krebserkrankung gewählt. Es können alternativ aber ebenso weitere Methoden aus Theater, Musik, Malerei, Bewegung usw. genutzt werden. Der Pilot findet von November 2018 bis März 2019 statt und wird in der Folge evaluiert, um danach flächendeckend und insbesondere den regionalen und kantonalen Krebsligen zur Verfügung gestellt werden zu können (Informationen: annabarbara.rueeggsegger@krebisliga.ch).

Neben diesen Beispielen wird in verschiedenen Arbeitsgruppen aktiv an den Themen weitergearbeitet, darin spiegeln sich auch die Schwerpunkte der Weiterführung der NSK Qualität, Innovation und Koordination.

Dr. sc. nat. Michael Rötthlisberger
Co-Leiter Gesamtprojekt NSK
michael.roethlisberger@nsk-krebsstrategie.ch

Multidisciplinary Approach To Cancer: A True Progress

Alberto Costa, M.D.

Secretary General of the European School of Oncology, Milan

Founder of the Centro di Senologia della Svizzera Italiana, Lugano/Bellinzona

Background

Having just retired from active clinical practice as breast surgeon, I have the privilege to have witnessed the evolution from the single doctor (particularly if successful and famous) decision making process to the tumour board, multidisciplinary and multiprofessional approach. And having also had the other privilege to start my career in Milan at Istituto Tumori in the early Seventies, in the Veronesi/Bonadonna group, I have seen the scientific and cultural evolution of cancer care from the traditional anatomic approach to the biological and molecular one. I am certainly biased by having been mostly focussed on breast cancer, but I believe the breast cancer field has greatly contributed to this evolution.

From anatomy to biology

Due to the revolutionary proposal of mastectomy by Halsted (end of 1800), the treatment of breast cancer has been for many decades coinciding with radical surgery and patients of this disease have been handled exclusively by surgeons and gynecologists. The dogma was: the more you cut the more you cure. The turning point has been, in my opinion, the discovery of hormonal receptors and the consequent possibility of differentiating hormone-dependent breast cancers from hormone independent tumours. Suddenly, it became clear that breast cancers were not all the same and that they could benefit from different therapeutic approaches.

The French School started to experiment in radiotherapy, mainly with R. Calle and B. Pierquin [1], then the Italian group of Veronesi launched the concept of conservative surgery complemented by radiotherapy [2] and the American NSABP clinical trials organisation lead by B. Fisher [3] confirmed the effectiveness of this approach. The introduction of the concept of «adjuvant chemotherapy» by G. Bonadonna and of its CMF regimen [4], closed the circle and the final result was the need to acknowledge that surgeons and gynecologists could not treat breast cancer patients by themselves anymore.

The so called «collegial» discussion of breast cancer cases slowly became the norm, at least in research oriented cen-

tres, and these patients started to be treated by a group of doctors rather than by a single physician.

With the evolution of medical knowledge, due to the fast increasing role of research, the initial core group (surgeon, radiation oncologist and medical oncologist) took on board a pathologist, who is the one capable to define which kind of disease we are facing, case by case (hormone dependent or independent, fast or slow growing, high or low grade, Her2 positive or negative, etc.).

Once you accept that you need to be four instead of one to give the patient the best possible treatment, you can easily become five (by embarking a radiologist), six (involving a dedicated nurse), seven (asking the opinion of a plastic surgeon), eight (having the contribution of a psychologist) and you have a tumour board, or, more precisely, a Multi Disciplinary Team (MDT) which meets once a week to discuss all new cases: this is the MDM, Multi Disciplinary Meeting [5].

This process brought a lot of changes in the way of managing clinical cases and showed quite soon the need to have a separate discussion of cases before (pre-op) and after (post-op) surgery. The «biological approach» induced major changes also in clinical practice and in clinical research, representing the end, for example, of the well established TNM system which was still basing the surgical decisions on the size of the tumour without even considering the size of the breast, or on the clinical status of axillary lymphnodes without any other biological data, not even the hormone-dependency.

The concept of multidisciplinary and the prostate cancer case

My opinion is that the biological and molecular approach have generated the multidisciplinary approach in cancer treatment. The more we know about each individual case of cancer (at least in the big area of solid tumours), the more we can define different profiles in terms of biological aggressiveness, metastatic potential, vulnerability to specific drugs or radiotherapy, the more we can modulate our

therapeutic decisions, by planning more radical or more conservative surgery, pre- or post-operative medical treatments, whole organ or targeted (or even intraoperative) radiotherapy.

No single doctor can face this complexity by him/herself anymore and those who still do it are either culturally isolated or biased by financial considerations. Particularly in countries where doctors are paid on the basis of a «fee per service» system (like the USA and Switzerland) cancer patients run the objective risk not to receive the best possible treatment but the type of cure in which the first doctor they consult is specialised.

The prostate cancer case is illuminating: in settings where only the urologist is in charge of these patients the rate of prostatectomies is much higher than in settings where a MultiDisciplinary Team is in charge. Patients managed by a prostate unit, as defined by the seminal paper of Valdagni et al. [6], are offered the three different treatment options (prostatectomy, radiation therapy, active surveillance) in nearly equal parts, according to the biological characteristics of their own individual disease.

Another dogma?

Of course we should not replace a dogma (the medical decision making process is an individual responsibility) with another one (every therapeutic decision in cancer care must absolutely be multidisciplinary). But there is an increasing evidence that a multidisciplinary approach can even have a positive impact on survival, both by decreasing the risk of medical error and by improving the quality of care [7].

On the other hand, the European CanCer Organisation (ECCO) has recently started to produce a series of papers called «essential requirements for quality cancer care» which explain very well how for certain types of tumours the multidisciplinary approach is mandatory, i.e. in rare tumours [8], in others it makes the difference only in some subsets of patients, e.g. colorectal cancer [9].

Medicine and society: patients' rights and safety

Another interesting argument in favour of the multidisciplinary approach, is the fact that in most cases patients feel more comfortable if they know that their case has been evaluated and discussed by different health professionals than only by one single physician, who can have a number of confounding factors in his/her decision making process, like mood, character – optimistic/pessimistic –, career (risk taker or risk averse), research (needing cases for a trial or for experimenting a new surgical technique), financial considerations, personal views on complementary medicine, etc.

Elderly patients are more inclined to trust «their doctor» and feel confused in front of a discussion of different treatment options. They often prefer to be told what to do and not to engage in the treatment decision (you are the doctor, not me, so you have to take responsibility). Younger patients (and daughters and sons of elderly patients) show an increasing «consumer» attitude in medicine and particularly in oncology. They will never buy a new car without trying at least three different models, they will never accept a treatment plan without asking a second (sometimes also a third) opinion from another expert.

But second opinion are still difficult to obtain (think of the complexity of having a second pathology report), often requiring travel and considerable time, not to mention their cost, not always covered by insurance companies.

The multidisciplinary team and the collegial discussion of cases offers all the benefits of a «multi-opinion» in a simple and practical way. This increases the sense of safety of the patients and their families. And increases the chances to receive the best possible treatment.

Conclusions

Science fiction scenarios describe a not distant future in which treatment plans will be decided by computers on the basis of all patient data and genetic profiles.

In the meantime, I believe that the multidisciplinary approach to cancer cases is expected to increase the quality of care most of the times. Because it copes better with the complexity of the disease, with the several different aspects of each cancer case and because it decreases the margins of error and increases the chances of identifying the best possible treatment for every specific cancer patient.

This statement takes for granted that we are talking about a multidisciplinary team in which clinical cases are carefully prepared before the discussion, sent on time to each member of the team to give time to reflect and look for additional information. A team which meets regularly in a spirit of collaboration, with no or little competition among the different specialties and «egos», with a leader who is accepted for his/her knowledge and competence but also for high levels of wisdom and human empathy. A team where everybody takes responsibility for the decisions taken and nobody plays with the iPhone during the discussion of cases. A team where there is a strong commitment to clinical research but also a lot of respect for patients' choices and preferences. Is it asking for too much?

References

1. 6^{èmes} journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire Montpellier – La Grande-Motte, Sauramps Médical, Montpellier, octobre 1984.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med* 305: 6-11, 1981.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-1241, 2002.
4. Bonadonna G, Rossi A, Valagussa P, et al. The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes: Updated analysis on the disease-free interval, site of relapse and drug tolerance. *Cancer* 39: 2904-2915, 1977.
5. EUSOMA (Cataliotti L, Blamey R, et al.). The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 36: 2288-2293, 2000.
6. Valdagni R, Albers P, Bangma C, et al. The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: a discussion paper from the European School of Oncology. *Eur J Cancer* 47: 1-7, 2011.
7. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multi-disciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women. *BMJ* 344: 1-9, 2012.
8. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 110: 94-105, 2017.
9. Beets G, Sebag-Montefiore D, Andritsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Colorectal Cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 110: 81-93, 2017.

Correspondence:

Dr. med. Alberto Costa
Area Medica - Direzione Generale EOC
Viale Officina 3, CH-6500 Bellinzona
alberto.costa@eoc.ch



Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (www.sakk.ch) ist das Krebsforschungsnetzwerk der Schweiz und beschäftigt über 70 Mitarbeitende am SAKK Koordinationszentrum. Gemäss unserer Vision «We bring progress to cancer care» führen wir seit 1965 als Non-Profit-Organisation klinische Studien in der Onkologie durch. Wir suchen per 1. Januar 2019 oder nach Vereinbarung eine engagierte und verantwortungsbewusste Persönlichkeit als

Medical Advisor 60-80% – Klinische Krebsforschung

Ihre Aufgaben:

Studienentwicklung

- Mitarbeit bei der Beurteilung der Studienvorschläge und bei der Entwicklung der SAKK Protokolle (Phase I-III Studien)

Studiendurchführung

- Ansprechpartner für medizinische Anfragen der Studienzentren. Kontakt und Bindeglied zu den Fachärzten im SAKK Netzwerk
- Ansprechpartner für die Beantwortung medizinischer Anfragen und die Interpretation von medizinischen Befunden aus den Abteilungen des Koordinationszentrums gemäss relevanter SOP und Stellenbeschreibung
- Bearbeitung und Beurteilung von spezifischen Fragestellungen im Rahmen der Studiendurchführung, welche die Expertise eines Facharztes erfordern

- Übernahmen von spezifischen Aufgaben im Rahmen von Phase I Studien (z.B. Mitarbeit bei DLT Assessment)

Pharmacovigilance

- Unterstützung des Safety Offices als Berater und Stellvertretung für Aufgaben, die spezifische medizinische Expertise verlangen
- Review von Sicherheitsberichten onkologischer Studien

Weiterbildung

- Sie engagieren sich in der internen Weiterbildung am SAKK Coordinating Center

Was Sie mitbringen:

- Abgeschlossenes Medizinstudium mit klinisch-onkologischer Erfahrung (bevorzugte Weiterbildung medizinische Onkologie)

- Interesse für medizinische Forschung, wissenschaftliche Fragestellungen und Pharmacovigilance
- Erfahrung mit der Planung und der Durchführung klinischer Studien
- Mehrjährige Klinikerfahrung
- Selbständigkeit, Zuverlässigkeit, Termintreue und Pragmatismus
- Sehr gute Kommunikationsfähigkeiten
- Teamfähigkeit und die Kompetenz bereichsübergreifend zu arbeiten
- Analytisches Denken und ein hohes Mass an Qualitätsbewusstsein
- Gute Deutsch- und Englischkenntnisse in Wort und Schrift (verhandlungssicher)

Wir bieten Ihnen:

Vielfältige Aufgaben mit der Möglichkeit sich für die klinische Krebsforschung zu engagieren. Sie erwartet ein kollegiales, dynamisches Arbeitsumfeld in Bahnhofsnähe. Jahresarbeitszeit und auf Wunsch 6 Wochen Ferien sind nur ein Teil unserer sehr attraktiven Anstellungsbedingungen.

Für Auskünfte stehen Ihnen die jetzige Stelleninhaberin Dr. med. Hanne Hawle unter 031 508 41 50 und der CEO Dr. Peter Brauchli unter 031 508 41 71 gern zur Verfügung. Bitte senden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen bevorzugt elektronisch (in PDF Format) mit dem Vermerk «Medical Advisor» an contact@sakk.ch oder an SAKK Koordinationszentrum, Stéphanie Mohler, Head of Human Resources, Effingerstrasse 33, 3008 Bern.

The case against multidisciplinary tumour boards

Martin F. Fey M.D., Prof.em. and Senior Consultant
Department of Medical Oncology, Inselspital and University of Bern

Goodness gracious! How could one possibly cast doubt on the noble role of tumour boards, the cornerstones of today's Cancer Centres world-wide? ... or for that matter «be against» tumour boards? The point of the present article is not so much to undermine the concept of tumour boards, but to highlight a few logistical problems inherent to their organisational formula. The admonitions worded in the following few lines would apply to any logistical guise under which boards may be run, be it «traditional» with all participants rounded up in the flesh in a meeting venue, or via skyping and video transmissions within a network.

Scientific evidence to support an added plus of quality of care from tumour boards

There is surprisingly little scientific literature on how well tumour boards work. In the era of evidence-based oncology this is rather sobering. Even more irritating is the fact that few oncologists seem to bother about the apparent lack of evidence to support the alleged advantages of tumour boards for patient care. A survey within the U.S. Veteran Affairs Health System conducted in over a hundred American hospitals observed little association of multidisciplinary tumour board performance with measures of quality of care, or survival [1]. In fact, chances for a patient with a CD20-POS B-cell lymphoma to receive rituximab along with chemotherapy were highest in hospitals where NO tumour board was available. Frequent problems in oncology (such as giving adjuvant chemotherapy to stage III colon cancer patients, or to perform surgery in early non-small cell lung cancer, or initiating androgen ablation in metastatic prostate cancer) were tackled correctly no matter whether the patients were discussed at tumour boards or not. The U.S. Can CORS study (Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium) came to the somewhat sobering conclusion that in colon and lung cancer there was no strong association between tumour board participation and overall survival [2]. An Australian survey came more or less to the same conclusions [3]. Bother!

Tumour boards may cause delays in patient care

Recently, a patient of mine had a local relapse of an oesophageal adenocarcinoma, with almost complete obstruction of the lumen by a bolus of food seen on emergency endoscopy. The patient and her family were advised that her case would be discussed «at the next available tumour board», and no further options were signalled to them. They came to my out-patient clinic a few days after endoscopy, rather upset, and complained that they had been left in the dark as to what was to be done next. I pointed out to the GI colleagues that whilst (mail quote) «I do honour the institution of tumour boards, in this case... it would perhaps have been appropriate to propose a plan for local palliation immediately when the diagnostic endoscopy was done, and have it cleared at a tumour board later (no harm has ever come from this heretical procedure). Postponing the decisions on treatment plans to a forthcoming tumour board often implies unnecessary delays.» I notice with a certain degree of alarm, that it is becoming common practice simply to refer to tumour boards whenever a clinical decision needs to be made, and thus accept, that patients wait longer than necessary before a definitive diagnostic or therapeutic plan can be organised. This is not in their best interest. I would purport, that if necessary – YES – it is possible, and also sensible, to push on diagnostic procedures and obvious treatment decisions, and protocol them afterwards at the appropriate tumour board. And – YES – one may order a PET scan or a serum creatinine test without prior clearance from a tumour board assembly. It saves time. Which is precisely what patients like!

Through the looking glass of organ-centered tumour boards

Oncology is nowadays increasingly being split into organ-centered teams, hence medical oncologists as well as radiation oncologists are turning into organ-centered specialists, focusing on GI oncology, haematological oncology etc. As a corollary, larger hospitals run organ-centered tumour boards each of them covering a subspecialty of

oncology. A look at daily practice, however, demonstrates that if the knowledge range of medical or radiation oncologists is too heavily scotomised to a specific cancer field, they may lack the solid basis required for a successful performance at a tumour board. I was recently assigned to step in for our regular consultant at our neuro-oncology board. Although I cannot claim to be an internationally known neuro-oncologist, I trust I was still able to give useful advice on the multidisciplinary management of patients with gliomas. However, a fair number of cases presented came from quite different cancer fields. There were several cases of non-small cell lung cancer metastatic to the brain, with or without the molecular diagnostic information nowadays expected in this pathology; a case of triple-negative breast cancer, and of course a few CNS B-cell lymphomas. An oncologist exclusively trained in neuro-oncology would perhaps have been less knowledgeable in these latter fields than an (old fashioned) medical oncologist with a broader training basis.

This assumption is perhaps particularly true for countries or hospitals where some themes of medical oncology, such as neuro-oncology, dermato-oncology, or gynaeco-oncology, are practiced by organ specialists (in the above quoted example neurologists, or, for example, dermatologists, and gynaecologists) rather than medical oncologists since such colleagues lack a basic training in medical oncology. I would question that such exclusively organ-centered consultants, i.e. non-medical oncologists by default, provide the best advice for the group of patients with problems that lie outside their organ specialty.

There would be three possible solutions to overcome the problem: a) reinvent the broadly trained medical oncologist who is nowadays an endangered species; b) present the case separately at several specialised tumour boards in a row to reach a well balanced recommendation, with the added inconvenience of inevitable delays (see above); or c) have several subspecialist medical oncologists and radiation oncologists present at each organ-centered board (in the quoted case neuro-oncologists, breast cancer oncologists, lung cancer oncologists, and haem onc guys). I would opt for a), and solution c) is anyway only feasible at very large Cancer Centres.

Les absents ont toujours tort

By definition and in practice the great absentees at tumour boards are the patients. In fact patients have very limited knowledge of tumour boards or little opportunity to contribute to tumour board discussions. This is perhaps THE greatest problem of tumour boards by far. It is unsatisfactory that «cases» rather than patients are discussed which necessarily implies that much individual and important information will be missed. Quality will depend on how

careful or careless the summaries of the clinical histories are written up and presented. High quality documentation of co-morbidity seems to be particularly scarce, and yet it would be important [4]. Normally only a minority of tumour board participants know the patient, and hence recommendations are often solely based on (incomplete!) chart information, imaging findings, and histopathology. I sometimes (and with pleasure) like to interrupt lengthy tumour board discussions of a case with the simple question of whether someone present in the meeting venue *actually knows the patient*. More often than not this simple question thrown into the cheerful round is answered by dead silence in the ranks! The National Health Service (NHS) Constitution in the U.K. uses the phrase «No decision about me without me» to describe the patients' aspiration to be involved in decisions [5]. This reasonable request is systematically disregarded by virtually all tumour boards. However, the concept of «No decision about me without me» must ensure that patients are actively integrated into tumour board procedures.

Too many cooks spoil the broth

Nowadays tumour boards no longer come as single offers, but in package, however loosely tied. The reason is that oncology is increasingly split into organ-centered subfields, each of them equipped with their own tumour board (see above). What's more, molecular tumour boards [6], immunological boards and the like are popping up on the oncological lawn, as new therapies are introduced into clinical practice. A hapless patient with, say, metastatic colon cancer may thus be discussed at the GI board, the thoracic oncology tumour board (to look at the pulmonary metastases), the neuro-oncology board (to ponder on what to do about a single CNS metastasis), the molecular board (to debate the BRAF mutational status), and eventually the immunology board (if at present there is none, there soon will be). With so many discussion forums available, and none of them ideally interlinked, the risk is that the whole of these presentations will be less than the sum of their parts, and contradictory recommendations as well as delays may rule supreme. In the face of so many (too many?) institutions geared towards serving the noble cause of improving cancer patient care, I am increasingly shaken *and* stirred.

Is there really safety in numbers?

Conditions to acquire a much sought after Cancer Centre Quality Certificate usually demand that ALL patients must be discussed at tumour boards, at presentation, before and after surgical interventions, at relapse etc. This is well meant, but in practice it means flooding tumour board agendas with long lists of patients, each of them taking a toll from the total meeting time. By the time the umpteenth case of colon cancer will be called up at a GI

board, participants might have reached a certain degree of oversaturation, their minds begin to wander, and as oxygen levels in the room reach critically low levels the sharpness of mind may run low, too. It is questionable whether under such circumstances, every case is given their due attention and careful scrutiny of individual factors that must be taken into account for a sound management recommendation. Cancer patients, however, may expect Savile Row bespoke tailoring rather than Taiwan style mass garment production.

Conclusion

Tumour boards are here to stay. They may be marvellous venues to discuss difficult multidisciplinary problems of cancer patients in a concerted action with the full cast of specialists present on stage. However, and in order to improve board performance, the many problems listed above must be tackled, pitfalls eliminated, and thus tumour board quality would be improved [7]. One should remain critical and suspicious of holy grails, and whilst they are cherished, at least they must be dusted from time to time!

References

1. Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, et al. Tumor Boards and the Quality of Cancer Care. *J Natl Cancer Inst* 105: 113–121, 2013.
2. Kehl KL, Landrum MB, Kahn KL, et al. Tumor board participation among physicians caring for patients with lung or colorectal cancer. *JOP* 11: e267–e278, 2015.
3. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 42: 56–72, 2016.
4. Stairmand J, Signal L, Sarfati D et al. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol* 26: 1325–1332, 2015.
5. Taylor C, Finnegan-John J, Green JSA: «No decision about me without me» in the context of cancer multidisciplinary team meetings: a qualitative interview study. *BMC Health Services Research* 14: 488–498, 2014.
6. Basse C, Morel C, Alt M, et al. Relevance of a molecular tumour board (MTB) for patients' enrolment in clinical trials: experience of the Institut Curie. *ESMO Open* 3:e000339. doi:10.1136, 2018.
7. El Saghir NS, Keating NL, Carlson RW et al. Tumor Boards: Optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide. *ASCO EDUCATIONAL BOOK* e461–e466, 2014.

Note: I suspect I do not have a conflict of interest relevant for this topic, except that I am an old fashioned sceptic and likely to remain so.

Correspondence:

Martin F. Fey, M.D.
Prof. em. and Senior Consultant
Department of Medical Oncology
Inselspital and University of Bern, Switzerland
martin.fey@insel.ch



Adhärenz bei oraler Tumorthherapie
Eine gemeinsame Arbeitsgruppe der SGM0 und der OPS

Adhärenz

ist auch bei Ihren Patientinnen und Patienten ein Thema!

Gezielte Information und fachgerechte Beratung fördern die korrekte und sichere Einnahme der Medikamente.

Auf unserer neuen Webseite finden Sie fachliche Grundlagen zu Adhärenz und gut verständliche Medikamenten-Merkblätter für Patientinnen / Patienten zu oralen Tumortheraeutika.

www.oraletumorthherapie.ch

Das Ösophaguskarzinom: Ein Tumor mit vielen Variablen

PD Dr. med. Thomas Ruhstaller

Leitender Arzt, Klinik für Med. Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

Einführung

Wenn am Tumorboard ein Patient mit einem neuen Ösophaguskarzinom vorgestellt wird, geht es meistens länger. Um welche Histologie handelt es sich, auf welcher Höhe liegt der Tumor, Lymphknoten befallen oder nicht, kann der Patient noch schlucken, Abwägen von Operationstechniken und schlussendlich Operabilität des Patienten, alles muss diskutiert und abgewogen werden, bevor definitiv eine Empfehlung abgegeben werden kann. Der Fortschritt der letzten Jahre ist vor allem auf bessere Stagingmethoden und dadurch bessere Patientenselektion und verbessertes perioperatives Management zurückzuführen. Es ist bei diesem hochinterdisziplinären Tumor äusserst anspruchsvoll, grössere und randomisierte Studien durchzuführen. Dazu kommt, dass es sich um 2 histologische Entitäten handelt, die verschiedene Ätiologien und Pathogenesen aufweisen und biologisch different sind. Trotzdem werden sie aus Praktikabilitätsgründen häufig in dieselben Studien eingeschlossen, auch weil sie eine ähnliche Prognose aufweisen.

Wir differenzieren folgende klinische Stadien:

- Frühes Ösophaguskarzinom: cT1m
- Lokales Ösophaguskarzinom: cT1sm – T2, cN0
- Lokal fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom: cT3–4 and/or cN1–3
- Metastasiertes Ösophaguskarzinom: cM1

Trotz vieler neuer diagnostischer Methoden und Techniken bleibt es auch heutzutage eine Herausforderung, diese Stadien bei Diagnose korrekt zu diagnostizieren. Für die Bestimmung des T-Stadiums eignet sich die Endosonographie am besten. Für das N-Stadium sollte die Kombination von Endosonographie und PET-CT verwendet werden. Das PET-CT hat eine hohe Spezifität und unterschätzt die nodale Ausbreitung eher, die Endosonographie hat eine hohe Sensitivität und überschätzt die Ausbreitung eher. Häufig zeigen diese Untersuchungen divergente Resultate und nach Demonstration am Tumorboard muss man sich auf eine Arbeitshypothese festlegen. Eine für das Endosono-Gerät nicht passierbare Stenose wird automatisch als uT3 klassiert.

Das frühe Ösophaguskarzinom

Für diese Tumoren ist eine alleinige endoskopische Mukosektomie eine Option. Ob eine zusätzliche Radiotherapie zur Kontrolle der lokalen Lymphknoten Sinn macht, ist unklar. Aufgrund der Seltenheit dieses Stadiums gibt es nur sehr limitierte Daten.

Das lokale Ösophaguskarzinom

Diese Tumore werden meist inzidentell erfasst, da sie kaum Symptome verursachen. Die Therapie der Wahl ist die Operation. Eine zusätzliche neoadjuvante Chemoradiotherapie zeigte in einer französischen Studie keinen Vorteil [1]. In einer holländischen Serie wurden aber in 67% der Fälle im Stadium T1sm3 schon LK-Metastasen entdeckt mit der entsprechend schlechteren Prognose, so dass aufgrund der präoperativen diagnostischen Unsicherheit des N-Stadiums ab cT2cN0 eine neoadjuvante Therapie trotzdem evaluiert werden sollte, da es sich eben dann doch häufig um ein pN+ handelt [2]. Das uT-Stadium kann recht zuverlässig festgestellt werden, mit ein Grund, dass gewisse Studiengruppen die Einschlusskriterien nur auf das T-Stadium beschränken.

Das lokal fortgeschrittene Ösophaguskarzinom

Die meisten neudiagnostizierten Ösophaguskarzinome präsentieren sich in diesem Stadium bei Diagnose. Die alleinige Chirurgie war über viele Jahre die Therapie der Wahl. Aber nach 3 Jahren lebten gemäss älteren Serien nur noch 20% der Patienten trotz Ro-Resektion [3]. Weder postoperative Radiotherapie noch postoperative Chemotherapie konnten diese Resultate verbessern, insbesondere wegen der fehlenden Durchführbarkeit dieser Therapien nach diesen Eingriffen. Mit modernen Staging-Methoden und perioperativem Management erhöht sich das Langzeitüberleben auf 35–40% mit alleiniger Chirurgie in diesen Stadien [4].

Neoadjuvante Therapie

In einer Cochrane-Analyse von 5 randomisierten Studien konnten die Resultate der Chirurgie mit einer neoadjuvanten Radiotherapie nicht verbessert werden. Zwei grosse Studien mit neoadjuvanter Chemotherapie zeigten unterschiedliche Ergebnisse [5, 6]. Die positive englische Studie zeigte ebenso wie eine Meta-Analyse einen signifikanten

aber kleinen Vorteil für die alleinige neoadjuvante Chemotherapie [7]. Die neoadjuvante Chemoradiotherapie (CRT) hingegen wurde in vielen Studien randomisiert untersucht versus alleinige Chirurgie. Die meisten dieser Studien waren klein und monozentrisch. Deshalb wurden mehrere Meta-Analysen publiziert, in denen ein statistisch signifikanter Vorteil für die neoadjuvante CRT gezeigt werden konnte [7]. Dies aber zum Preis einer leicht erhöhten postoperativen Mortalität von 5-10% in Multizenterstudien. Die erste gut gepowerte, multizentrische Studie mit einem klar positiven Ergebnis war die CROSS-Studie der holländischen Gruppe [4]. Überraschenderweise wurde diese Studie mit Carboplatin (und Taxol) durchgeführt, einem Platin, welches lange Zeit als ineffektiv beim Ösophaguskarzinom angesehen wurde, offensichtlich zu Unrecht.

Bei all diesen Studien wurden beide Histologien eingeschlossen.

Definitive Chemoradiotherapie (CRT)

Von einer alten RTOG-Studie wissen wir, dass es auch mit alleiniger CRT Langzeitüberleben gibt, vor allem beim Plattenepithelkarzinom [8]. Sowohl die deutsche als auch die französische Studiengruppe untersuchten dies randomisiert, also CRT +/- Chirurgie. Die französische Gruppe randomisierte Patienten (90% Plattenepithelkarzinome, 10% Adenokarzinome) mit einer radiographischen Re-

sponse nach einer CRT mit 45 Gy in einen Chirurgie-Arm oder zu Aufsättigung der Radiotherapie auf 66 Gy und weiteren 3 Zyklen Chemotherapie [9]. In der Intention-to-treat Analyse zeigte die Nicht-Chirurgie-Gruppe einen 6.2%-grossen Vorteil im Überleben. Dies aber vor allem bedingt durch die erhöhte postoperative Mortalität der Patienten im Chirurgiearm, eventuell aber auch mitbedingt durch die deutlich intensivere Systemtherapie. Die Patienten im Nicht-Chirurgie-Arm wiesen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate auf.

Die deutsche Gruppe randomisierte die Patienten von Beginn weg in CRT mit 40 Gy gefolgt von der Operation oder in definitive CRT mit mindestens 65 Gy [10]. Nach 2 und 3 Jahren waren die Überlebensraten statistisch äquivalent mit einem Trend zu Gunsten der Operation. Auch hier zeigte sich eine deutlich höhere Mortalität durch die Operation und ebenso eine deutlich bessere lokale Kontrolle mit der zusätzlichen Operation.

In beiden Studien konnten gezeigt werden, dass sogenannte verzögerte «Rescue-Chirurgie» für Lokalrezidive im Nicht-Chirurgie-Arm von Wert ist, sofern der Tumor noch vollständig reseziert werden kann. Aber beide Studien weisen methodologische Mängel auf, welche die Interpretation der Resultate erschweren, und haben sich grösstenteils in der Routine nicht durchgesetzt, sie zeigen auch auf, wie anspruchsvoll multimodale Studien durchzuführen sind.

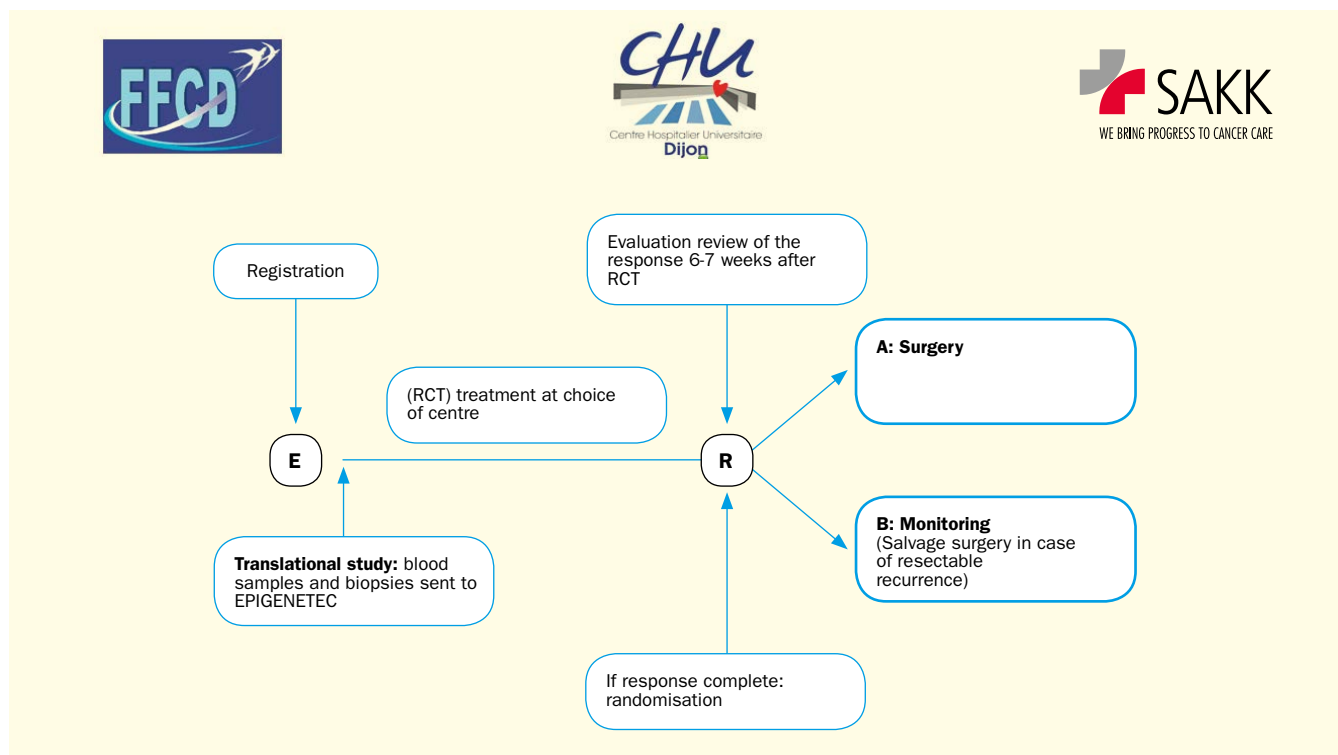


Fig. 1. Design der PRODIGE32-Studie (Beteiligung der SAKK).

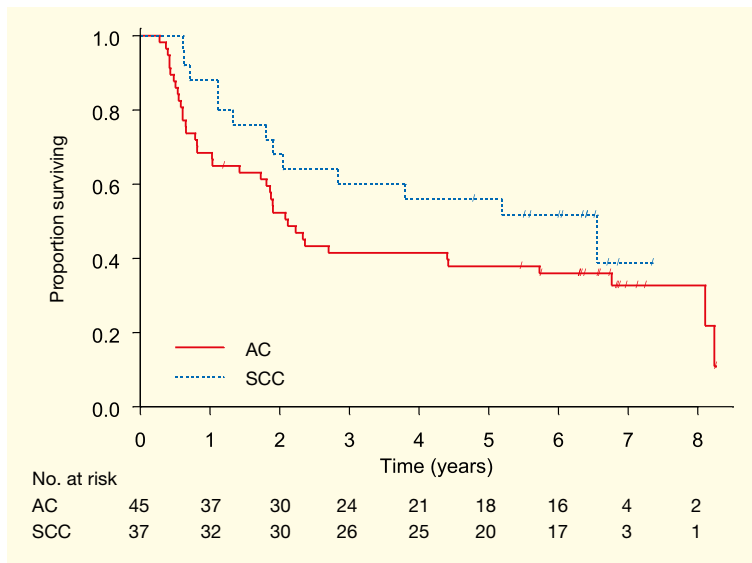


Fig. 2. Langzeit-Follow-up der SAKK 75/02- und SAKK 75/06-Studie.

Je höher der Tumor liegt, umso höher sind die postoperativen Komplikationsraten, dies bewog die meisten internationalen Zentren, bei höher gelegenen Plattenepithelkarzinomen auf die Operation zu verzichten und mit alleiniger CRT zu behandeln. Dies ist auch eine gute Option bei polymorbiden älteren Patienten.

Verzicht auf Operation bei Erreichen einer pCR

Bei ca 25% der Adenokarzinome und 50% der Plattenepithelkarzinome wird mit der neoadjuvanten CRT eine pathologisch-komplette Remission erreicht mit deutlich besserer Langzeitprognose. Hier stellt sich nun die Frage, ob genau diese Patienten unbedingt operiert werden sollten für die gute Prognose oder ob es sich dabei nicht doch nur noch um eine grosse Biopsie handelt. Die französische Studiengruppe, unterstützt durch die SAKK, wagte sich nun an diese schwierige Frage: in der PRODIGE32-Studie (Fig. 1) werden die Patienten 6-7 Wochen nach der CRT gestaged inklusive Knopflochbiopsien aus dem ehemaligen Tumorbeet. Bei Vorliegen einer kompletten Remission wird randomisiert in direkte Operation oder regelmässige endoskopische Surveillance und Operation nur bei Auftreten eines Lokalrezidivs. Die Studie läuft aktuell erfolgreich in Frankreich und der Schweiz. In den Surveillance-Arm randomisierte Patienten zählen für das Zentrum als HSM-Fall.

Neuere Entwicklungen

Das Langzeit-Follow-up aus unseren früheren SAKK-Studien zeigt, dass trotz optimaler Therapie ca. jeder 2. Patient nach einigen Jahren einen Rückfall erlebt (Fig. 2) [11]. Wir indizierten deshalb eine internationale Studie

und untersuchten den Zusatz des EGFR-Inhibitors Cetuximab während der neoadjuvanten Therapie also auch adjuvant über 3 Monate. Es zeigte sich in der Cetuximab-Gruppe ein signifikanter und klinisch bedeutungsvoller Benefit bei der loko-regionalen Tumorkontrolle und ein klarer, aber nicht signifikanter Trend zu einem verbesserten Überleben. Offensichtlich bewirkt der Zusatz von Cetuximab eine Verstärkung des Radiotherapie-Effektes, hat aber kaum einen systemischen Effekt (Fig. 3) [12].

Die neuen Immuntherapien und insbesondere die Checkpoint-Inhibitoren zeigen in frühen Studien im metastasierten Stadium vor allem beim chromosomal instabilen Übergangskarzinom gutes Ansprechen, hier laufen nun grössere Studien. Interessant ist auch die in der Schweiz laufende Phase-III Studie Checkmate 577, welche adjuvant Nivolumab untersucht bei Patienten nach multimodaler Therapie inkl. Operation und Nicht-Erreichen einer kompletten Remission und damit hohem Risiko auf «minimal residual disease».

Persönliche Konklusion

- Therapieentscheide sollten zu Beginn in einem multidisziplinären Team mit Erfahrung in der Behandlung von diesem Tumor besprochen werden.
- Patienten in vorhandene laufende Studien einschliessen.
- Für zervikale Plattenepithelkarzinome und die des oberen Drittels im Ösophagus ist eine definitive CRT die Therapie der Wahl.
- Die Adenokarzinome sollten bei vertretbaren Operationsrisiken ausserhalb einer Studie reseziert werden.
- Als neoadjuvante Therapie ist eine CRT effektiver als eine alleinige Chemotherapie. Diskutiert wird diese Frage bei den Übergangskarzinomen. Bei Siewert I wird die CRT empfohlen, bei Siewert III alleinige Chemotherapie analog den Magenkarzinomen. Bezüglich Siewert II verweise ich auf die differenzierten Empfehlungen von C. Mariette [13].
- Zwei Zyklen Induktionschemotherapie vor der neoadjuvanten CRT empfehlen sich vor allem bei Vorhandensein einer Dysphagie, es ermöglicht meist nach wenigen Wochen wieder normales Essen, kann sofort gestartet werden und erhöht die Compliance der späteren CRT.

Literatur

1. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 32: 2416-2422, 2014.
2. Westertorp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Virchows Arch* 446: 497-504, 2005.
3. Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77: 845-857, 1990.
4. van Hagen et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2074-2084 (2012).
5. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. *Lancet* 359: 1727-1733, 2002.

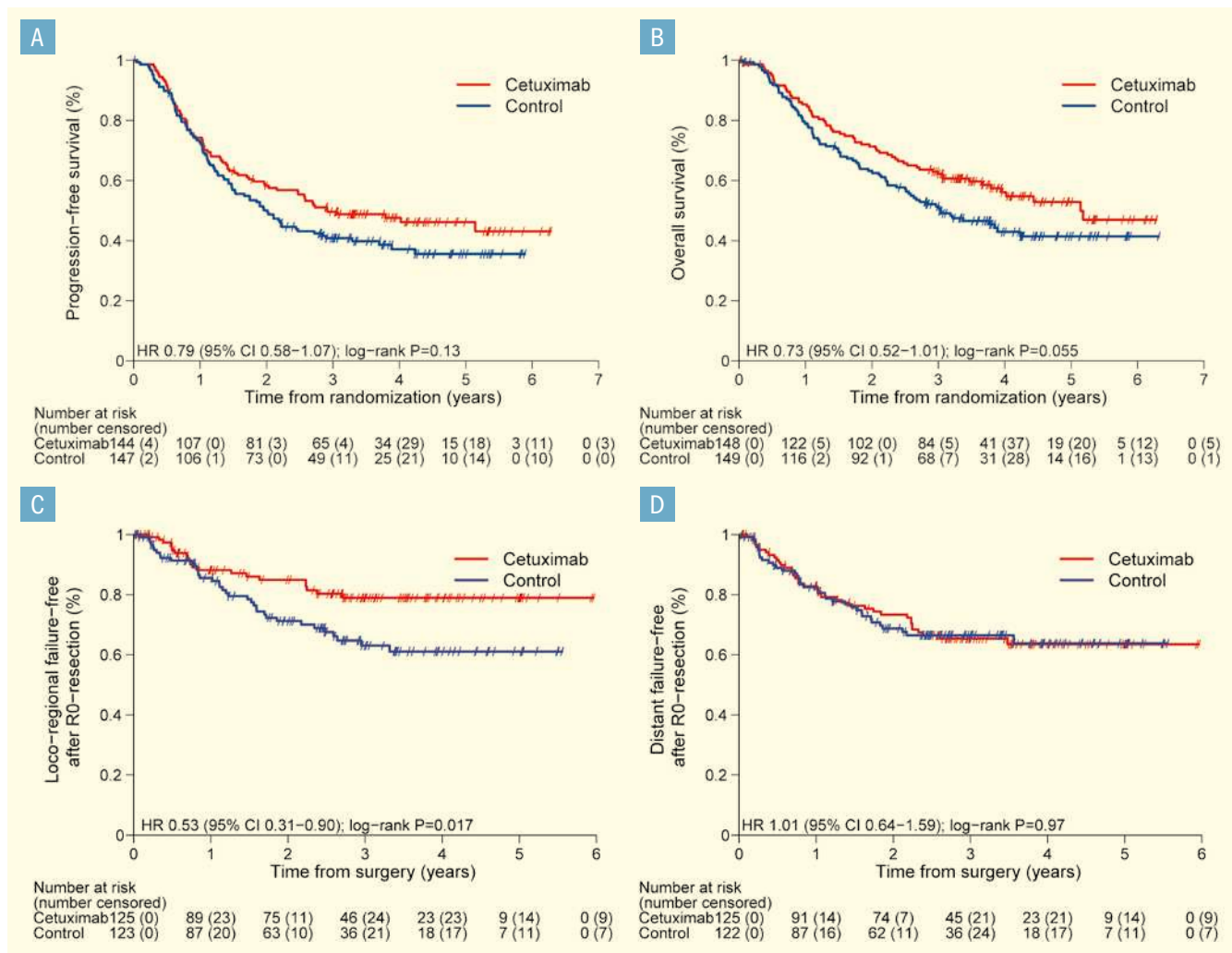


Fig. 3. Resultate der SAKK 75/08 (+/- Cetuximab). A: progressionsfreies Überleben; B: Gesamtüberleben; C: Loko-regionäres rückfallfreies Überleben; D: fernmetastasen-freies Überleben.

- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339: 1979-1984, 1998.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12: 681-692, 2011.
- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326: 1593-1598, 1992.
- Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25: 1160-1168, 2007.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23: 2310-2317, 2005.
- Steffen T, Dietrich D, Schnider A, et al. Recurrence Patterns and Long-Term Results After Induction Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and Curative Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg* Jul 24, 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002435. [Epub ahead of print].
- Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol* 29: 1386-1393, 2018.
- Mariette C. What is the optimal neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal adenocarcinoma? *Ann Oncol* 28: 447-450, 2017.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Thomas Ruhstaller
Leitender Arzt, Klinik für Med. Onkologie
und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95, CH-9007 St. Gallen
thomas.ruhstaller@kssg.ch

Advances in the treatment of gastric cancer

Dr. med. Piercarlo Saletti, Medical Oncology Clinic
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona

Gastric cancer (GC) is the third most common cause of cancer-related death [1]. In Switzerland, approximately 850 patients are diagnosed with the disease annually, of whom about 550 are expected to die [2].

Surgical complete resection remains the only curative option for **localized GC**. The extent of lymphnode dissection is the main determinant of patient's outcome, and D2 resection is the recommended surgical approach for patients with operable disease [3].

Over the last 15 years, major advances in the multimodal treatment for resectable GC have changed the prognosis of patients, with several randomised clinical trials (RCT) showing overall survival (OS) benefit using perioperative chemotherapy and adjuvant treatment strategies.

Three RCT support the use of *perioperative chemotherapy*. The large MAGIC trial first established level 1 evidence for the perioperative approach, based on 25% reduction in the risk of death favoring ECF regimen compared to surgery alone, which translated into an improvement in 5-year OS from 23% to 36% [4]. A similar OS benefit with perioperative non-anthracycline containing chemotherapy was observed in a French trial [5]. More recently, the docetaxel-based triplet FLOT was compared with anthracycline-based triplets ECF/ECX in a multicenter phase III RCT involving 716 patients with resectable stage $\geq T2$ and/or clinically N positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. With a median of 43 months follow-up, FLOT improved both OS (50 vs 35 months; HR 0.77, $p=0.012$) and progression-free survival (PFS; 30 vs 18 months; HR 0.75, $p=0.004$) compared to the standard arm. Patients receiving FLOT experienced more grade 3/4 neutropenia while patients with ECF/ECX exhibited more grade 3/4 nausea and vomiting; 30- and 90-day mortality was 3% and 8% with ECF/ECX and 2% and 5% with FLOT, respectively [6]. According to these data, FLOT should be taken into account as a potential new standard of care if a triplet is being considered. Besides positive results, these trials raise some concerns in terms of patient selection according to tumor site (both gastric and GEJ), surgical criteria (i.e. extent of lymphnode dissection), adherence to treatment (low rates of completion

of perioperative chemotherapy) and toxicity. The attempt to incorporate biologic agents to chemotherapy of inoperable GC was so far disappointing. For example, given the negative results of the randomised phase II/III MAGIC-B/ST03 trial, there is no role for bevacizumab in addition to perioperative chemotherapy [7].

Adjuvant chemotherapy is an option for patients with curatively resected GC. Several RCT evaluated the benefit of adjuvant chemotherapy in addition to surgery, but most of them failed to show an OS advantage. However, the use of adjuvant chemotherapy was supported by a large meta-analysis, demonstrating a significant improvement of OS (34 studies: HR 0.85) and DFS (15 studies: HR 0.79) in favor of adjuvant chemotherapy [8]. New insights confirming the effectiveness of fluoropyrimidine (FP)-based adjuvant chemotherapy emerged from two landmark Asian RCT. In the first trial, patients who underwent D2 gastrectomy were assigned to receive adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone [9]. In the 5-year follow-up update, OS was improved in the experimental arm compared to surgery alone (71.7 vs 61.1%, HR 0.67). Similarly, the second trial was designed to compare the efficacy of adjuvant XELOX regimen with surgery alone in stage II/III GC patients who underwent D2 dissection [10]. The 5-year OS rates were 78% in the XELOX group and 69% in the surgery alone group, respectively (HR 0.66, $p=0.002$). It is difficult to translate these positive results to Western population because of different pharmacodynamics and surgery practices. In addition, the benefit of oxaliplatin in addition to a FP remains unclear. This issue is currently under investigation in an Asian RCT, in which patients are assigned to receive oxaliplatin plus S-1 for 6 cycles or S-1 for 1 year after surgery [11].

Given the results of the US Intergroup INT0116 study, *postoperative chemoradiation (CRT)* could also be considered. In this study, patients with $\geq T3$ and/or node-positive GC were randomised to surgery plus postoperative CRT vs surgery alone. After more than 10 years of follow-up a persistent benefit was demonstrated in favor of the ex-

perimental arm in terms of both OS (HR 1.32, $p=0.004$) and RFS (HR 1.51, $p<0.001$). Local failures were reduced from 29% to 19% with the addition of adjuvant CRT. Nevertheless, this study was largely criticized since only 10% of patients had a D2 dissection and more than half of patients did not even have clearance of the perigastric lymphnodes [12]. In a subsequent Intergroup trial the 5-FU/folinic acid regimen was replaced with the ECF regimen, however no OS benefit from adding the ECF regimen to the standard 5FU/folinic acid-based CRT was found [13]. The ARTIST trial was designed to compare 6 cycles of adjuvant capecitabine and cisplatin (XP) with 2 cycles of XP followed by capecitabine-based CRT (XRT) and then 2 additional cycles of XP in patients who underwent D2 dissection; however, the addition of XRT to XP chemotherapy did not reduce recurrence [14]. The ARTIST-II trial is currently conducted to compare disease-free survival in patients with D2-resected, node-positive, stage II/III GC who are randomized to receive adjuvant S-1 for 12 months, S1 and oxaliplatin (SOX) for 6 months, or SOX plus CRT. Preliminary results have been presented and no significant safety concerns have been reported [15].

In locally advanced unresectable or metastatic disease the prognosis remains poor and systemic therapy is the mainstay of treatment. Fluoropyrimidines (FP), platinum compounds, taxanes, topoisomerase inhibitors and anthracyclines build the platform for treatment.

Platinum and FP-based doublets are commonly used as *first-line therapies* in patients with non-HER2-expressing adenocarcinoma or squamous cell cancer, even if there is no consensus on the best regimen. With regard to this, a meta-analysis that incorporated 17 different chemotherapy regimens with 37 direct comparisons for OS (50 trials, 10'249 patients) and PFS (34 trials, 7'795 patients) was conducted. Non-cisplatin (e.g. oxaliplatin or irinotecan)/FP-based doublets significantly improved OS compared with cisplatin/FP; in addition, cisplatin/FP doublet was also associated with more grade 3/4 toxicity. Furthermore, anthracycline-containing triplets (e.g. ECF, EOX) and the docetaxel-containing triplet TCF showed no OS benefit over FP-based doublets. Overall, based upon efficacy and toxicity, FP doublets were preferred as first-line therapy over cisplatin doublets, anthracycline triplets, and docetaxel-based triplet [16]. The addition of trastuzumab to platinum-based chemotherapy prolongs OS compared to chemotherapy alone (13.1 vs 11.1 months; HR 0.74, $p=0.0046$) in HER2 overexpressing metastatic gastric/GEJ cancer patients [17]. Unfortunately, trials addressing the value of other targeted agents (e.g. EGFR and VEGF) have been largely disappointing [18].

Phase III RCT including docetaxel or irinotecan support the use of *second-line chemotherapy*. In a meta-analysis of

these trials, the risk of death was significantly reduced by 27% ($p<0.0001$) in those patients treated with chemotherapy compared with best supportive care (BSC), and the benefit was observed regardless of the chemotherapeutic agent [19]. Signals of the efficacy of VEGF blockade emerged with ramucirumab, a recombinant IgG1 monoclonal antibody class that binds to VEGF-2. Patients progressing on platinum-based therapy were assigned to BSC plus either ramucirumab or placebo [20], and OS modestly improved in the ramucirumab arm (5.2 vs 3.8 months; HR 0.77, $p=0.047$). In another RCT, patients progressing on or within 4 months after platinum-based chemotherapy were assigned to paclitaxel alone or in combination with ramucirumab [21]. OS significantly improved in the ramucirumab-containing arm (9.6 vs. 7.4 months; HR 0.807, $p=0.017$), at the cost of more grade 3 adverse events. Some other randomized phase II/III trials involving apatinib, regorafenib, everolimus, lapatinib or olaparib have been conducted in patients who were progressing after 1-2 therapy lines. None of the examined agents have shown significant efficacy except apatinib, which however resulted in a not negligible rate of grade 3/4 hand-foot syndrome (8.5%) and neutropenia (5.7%); in addition, no improvement in quality of life was seen in the experimental arm [22]. In the past year, immunotherapy has emerged as one of the more promising approaches for the treatment of patients with gastric/GEJ adenocarcinoma. Nivolumab is the first agent demonstrating a survival benefit in pre-treated GC patients. In a phase III RCT, patients refractory or intolerant to standard therapy were randomized to receive 3 mg/kg nivolumab every 2 weeks or placebo. PD-1 positivity was not required for study enrollment. Median OS was modestly in favor of the experimental arm (5.26 vs 4.14 months; HR 0.63, $p<0.0001$) with 26.2% surviving at 12 months in the nivolumab arm compared to 10.9% in the placebo arm [23]. Recently, nivolumab has also been evaluated in combination with ipilimumab in refractory esophagogastric cancer patients, and encouraging durable responses and long-term OS were reported with a manageable toxicity profile [24]. Pembrolizumab was also evaluated in a phase II study. The response rate was 13% and disease control could be achieved in 27% of patients. A higher response was observed in PD-L1-positive patients compared with PD-L1-negative patients (15.5 vs 6.4%). These trials substantiate a signal of activity for immune checkpoint inhibitors in advanced GC; however, large prospective trials are awaited to validate reliable predictive parameters allowing for the selection of patients with the highest chance of benefiting from immunotherapy. Potential immune predictive biomarkers include microsatellite status, tumor infiltrating lymphocytes, PD-L1 expression and the immune profile of the tumor microenvironment.

In conclusion, some progress has been made in the treatment of patients with advanced GC. However, much work remains still to be done by uncovering driver mutations in individual patients and incorporating biologic agents. One of the most challenging and exciting fields that appears promising is the potential of host's immune system, either through vaccines, antibodies, cell therapy and/or programmed cell death inhibitors. In this scenario, distinct molecular subtypes of gastric cancer have been identified providing a guide to targeted strategies that should be evaluated in clinical trials [25].

Reference

1. Torre LA, Bray P, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65: 87-108, 2015.
2. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). National cancer statistics available at: <http://www.nicer.org>
3. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11: 439-449, 2010.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *Engl J Med* 355: 11-20, 2006.
5. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFOCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29: 1715-1721, 2011.
6. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO). *J Clin Oncol* 35; 15_suppl: 4004-4004, 2017.
7. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophago-gastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 18: 357-370, 2017.
8. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Sep 2; (9): CD008415. doi: 10.1002/14651858.CD008415.pub2.
9. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 29: 4387-4393, 2011.
10. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin (xelox) for gastric cancer after D2 gastrectomy: final results from the CLASSIC trial. *Ann Oncol* 24; suppl_4: iv14, 2013.
11. Sun Yat-sen University. Compare S-1 Plus Oxaliplatin to S-1 as Adjuvant Chemotherapy After D2 Resection in Patients With Gastric Cancer (CAPITAL). NCT01795027. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01795027>.
12. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 30: 2327-2333, 2012.
13. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with Fluorouracil and Leucovorin after curative resection of gastric cancer: results from CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol* 35: 3671-3677, 2017.
14. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 30: 268-273, 2012.
15. Park SH, Lee J, Lim DH, et al. Results from the safety interim analysis of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors 2 (ARTIST 2) randomized, multi-center clinical trial. *J Clin Oncol* 36 suppl; abstr e16029, 2018.
16. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, et al. The efficacy and safety of first-line chemotherapy in advanced esophago-gastric cancer: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2016 Aug 30; 108. doi: 10.1093/jnci/djw166.
17. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010.
18. Charalampakis N, Elimova E, Shimodaira Y, et al. Biologics in combination with chemotherapy for gastric cancer: is this the answer? *Expert Opin Pharmacother* 16: 955-960, 2015.
19. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 114: 381-387, 2016.
20. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383: 31-39, 2014.
21. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1224-1235, 2014.
22. Saletti P, Zaniboni A. Second-line therapy in advanced upper gastrointestinal cancers: current status and new prospects. *J Gastrointest Oncol* 9: 377-389, 2018.
23. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390: 2461-2471, 2017.
24. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 15;JCO2017766212. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
25. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202-209, 2014.

Correspondence:

Dr. med. Piercarlo Saletti
Viceprimario Oncologia Medica
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)
CH-6500 Bellinzona
piercarlo.saletti@eoc.ch

Aktuelle Entwicklungen der chirurgischen Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms

Prof. Dr. med. Christian A. Gutschow, Leiter Chirurgie Oberer Gastrointestinaltrakt
Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, UniversitätsSpital Zürich

Einleitung

Trotz erheblicher Fortschritte der interventionellen und konservativen Behandlung, ist die onkologische chirurgische Resektion nach wie vor der zentrale Baustein aktueller Konzepte zur Therapie lokal fortgeschrittener Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes. Entscheidend für den onkologischen Outcome ist die Radikalität des chirurgischen Eingriffes, weshalb heute beim Ösophaguskarzinom die transthorakale Ösophagektomie mit en-bloc-Lymphadenektomie der abdominalen und thorakalen Kompartimente [1] und beim Magen-Ca eine (sub-)totale Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie [2] als Standard angesehen wird. In den letzten Jahren konnten deutliche Fortschritte in Bezug auf die perioperative Morbidität und auch die Langzeitergebnisse erzielt werden; ursächlich hierfür ist neben der Zentralisierung der Therapie in spezialisierten Abteilungen eine Vielzahl technischer Innovationen und Verbesserungen des perioperativen Managements. Die vorliegende Übersicht soll die aktuellen Entwicklungen in der chirurgischen Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms zusammenfassen.

Präoperative Evaluation und Vorbereitung

Für eine optimale Selektion geeigneter Patienten sind nicht nur onkologische Parameter entscheidend, sondern es bedarf auch einer möglichst genauen Einschätzung der individuellen Risikofaktoren, der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Ernährungsstatus. Grundsätzlich sollten die Patienten daher unmittelbar nach der Diagnosestellung einem interdisziplinären Team aus Chirurgen, Onkologen, Radioonkologen, Anästhesisten, Physiotherapeuten und Ernährungsspezialisten vorgestellt werden.

Die Betroffenen sind bei der Erstkonsultation häufig mangelernährt, weshalb der alimentäre Status frühzeitig erfasst werden muss. Die Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Metabolismus (ESPEN) und auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) empfehlen in ihren aktuellen Leitlinien eine enterale oder bei Bedarf auch parenterale Zusatzernährung ab einem Gewichtsverlust von 10-15% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten, einem BMI < 18.5 Kg/m², einem Subjec-

tive Global Assessment Grad C oder einem Serumalbumin unter 30 g/l nach Ausschluss einer Nieren- oder Leberinsuffizienz [3, 4]. Gegebenenfalls wird hierzu die Anlage eines jejunalen Ernährungskatheters bereits vor Beginn einer geplanten multimodalen Therapie benötigt. Die Implantation einer PEG sollte beim Ösophaguskarzinom möglichst vermieden werden, um die spätere Verwendung des Magens als Ersatzorgan nicht zu gefährden.

Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)

Mit dem Ziel die perioperativen Verläufe der Patienten zu optimieren, wurden seit den 90er Jahren sogenannte ERAS-Programme zunehmend in die Klinik eingeführt [5, 6]. Im Vordergrund steht eine Vereinfachung des perioperativen Managements mit regionalen Anästhesietechniken, dem weitgehenden Verzicht auf Drainagen und möglichst frühem Kostenaufbau und Mobilisierung. Systematische Reviews zu ERAS beim Magenkarzinom konnten Vorteile bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Behandlungskosten zeigen, die Komplikationsrate war allerdings nicht unterschiedlich [7] und die Rate stationärer Wiederaufnahmen nach Entlassung sogar höher [8]. Die Datenlage zur Effektivität von ERAS beim Ösophaguskarzinom ist erheblich schwächer. Die aktuell vorliegende Evidenz zeigt zwar günstige Ergebnisse in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Krankenhausaufenthalt, allerdings bei klarem methodischem Bias der vorliegenden Studien [5]. Der Stellenwert von ERAS in der onkologischen Ösophaguschirurgie ist somit weiter umstritten.

In der präoperativen Phase verdient in diesem Zusammenhang die metabolische Konditionierung der Patienten durch orale Gabe von Kohlenhydraten (Carbohydrate Loading) Erwähnung. Carbohydrate Loading zielt auf die Vermeidung einer katabolen Stoffwechsellaage, wie sie durch präoperatives Fasten in Kombination mit dem operativen Trauma verursacht werden kann. Zudem soll die durch das chirurgische Trauma bedingte Insulinresistenz vermindert werden [9]. Auch wenn zum Stellenwert des Carbohydrate Loadings in der Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes keine belastbaren Daten vorlie-

gen, hat sich in der Praxis die präoperative Einnahme eines glukosehaltigen Getränks (800 ml in der Nacht und 400 ml 2 Stunden präoperativ) bewährt. Sofern keine stenosierende Erkrankung vorliegt, besteht kein erhöhtes Aspirationsrisiko [10].

Minimal-invasive Techniken beim Ösophaguskarzinom

Minimal-invasive Ösophagusresektionen wurden vor etwa 25 Jahren mit dem Ziel einer Verminderung der perioperativen Morbidität eingeführt [11, 12]. In den letzten Jahren hat diese Technik erheblich an Popularität gewonnen [13, 14] und insbesondere die sogenannten Hybridverfahren, bei denen typischerweise eine Laparoskopie mit einer Thorakotomie kombiniert wird, sind mittlerweile in vielen spezialisierten Abteilungen Standard. Im Gegensatz hierzu ist die total minimal-invasive transthorakale Ösophagektomie (ttMIE), bei der der thorakale Teil des Eingriffes ebenfalls endoskopisch erfolgt, bisher nur in wenigen Zentren als Regeleingriff etabliert [13, 15]. Eine wesentliche Ursache hierfür ist die technisch anspruchsvolle thorakoskopische Lymphadenektomie und Anastomosierung – für die ttMIE ist eine Lernkurve von über 100 Eingriffen bis zum Erreichen akzeptabler Ergebnisse beschrieben – 10% der während der Lernkurve operierten Patienten erleiden eine Leckage [16].

Obwohl minimal-invasive Verfahren zur Ösophagektomie mittlerweile weit verbreitet sind, beschränkt sich die

wissenschaftliche Evidenz derzeit auf Kohorten- [17] und zwei randomisierte Studien [18, 19]. Im randomisierten französischen MIRO-Trial konnte für das Hybridverfahren eine Reduktion der perioperativen Morbidität (insbesondere pulmonaler Komplikationen) gegenüber der offenen Technik gezeigt werden [18]. Ergebnisse dieser Studie wurden auf dem ASCO-Kongress im Jahre 2015 vorgestellt, die Arbeit jedoch bislang nicht voll publiziert. Die zweite relevante Studie zu diesem Thema ist das randomisierte holländische TIME-Trial, in der die ttMIE mit der offenen Technik verglichen wurde; auch hier fand sich eine signifikante Reduktion der postoperativen pulmonalen Morbidität [19]. Die kürzlich veröffentlichten 3-Jahres-Ergebnisse zeigten allerdings keine Unterschiede bezüglich des krankheitsfreien Überlebens [20]. In Grossbritannien läuft derzeit eine dritte (dreiarmlige) randomisierte Studie (ROMIO-Trial), in der der total minimal-invasive Zugang mit der Hybrid- und der offenen Operation verglichen wird; diese Studie befindet sich jedoch noch in der Rekrutierungsphase [21].

Auch wenn die wissenschaftliche Evidenz zu diesem Thema schwach ist, bietet unserer klinischen Erfahrung nach die ttMIE den besten postoperativen Patientenkomfort bei geringer perioperativer Morbidität und optimaler onkologischer Radikalität. Die Reduktion des chirurgischen Zugangstraumas und die dadurch geringeren Schmerzen ermöglichen eine besonders rasche postoperative Mobilisation der Patienten. Die Abbildungen 1a und 1b zeigen

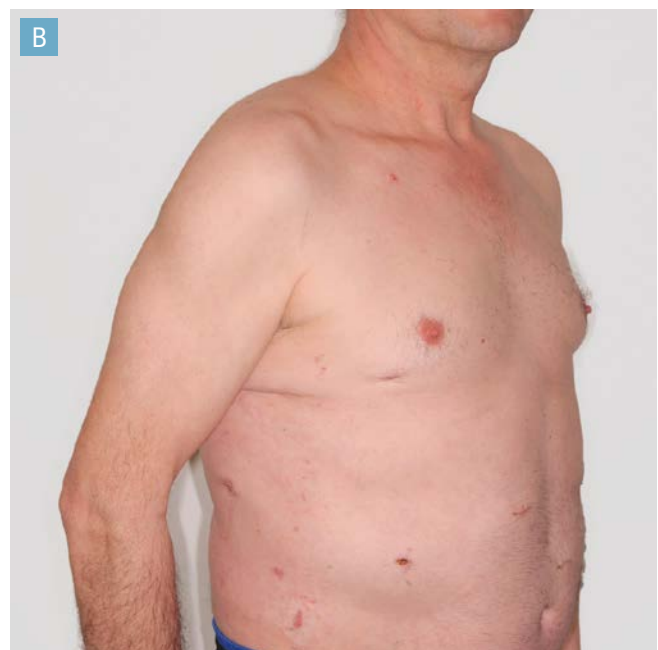


Abb. 1a/b. Patient am 10. postoperativen Tag nach total minimal-invasiver transthorakaler Ösophagektomie.

einen Patienten 10 Tage nach ttMIE. Die laparoskopisch-thorakoskopische Technik hat sich in unseren Händen auch für Patienten mit fortgeschrittenem Speiseröhrenkarzinom und bei Risikokonstellationen wie der Salvage-Ösophagektomie (Tumorrezidiv oder –persistenz nach definitiver Radiochemotherapie) mittlerweile als Standardeingriff bewährt. In einer aktuellen Multicenterstudie an über 1000 Patienten [17], die wir gemeinsam mit 11 weiteren internationalen Zentren für Speiseröhrenchirurgie durchgeführt haben, ergab sich eine 30-Tage Mortalität von unter 1% bei einer 5-Jahres Überlebensrate über alle Tumorstadien von 59.7%, was für dieses Patientengut ein hervorragender Wert ist.

Roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie

Roboter-assistierte Verfahren haben in den letzten 5 Jahren erheblich an Popularität gewonnen, in der onkologischen Ösophaguschirurgie werden sie bisher allerdings nur in wenigen Zentren routinemäßig eingesetzt. Ziel der Einführung des Operationsroboters in der onkologischen Ösophaguschirurgie war es, die laparoskopisch anspruchsvolle thorakale Resektions- und Rekonstruktionsphase technisch zu vereinfachen. Die roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie (RAMIE) bietet den Vorteil einer hochauflösenden dreidimensionalen Sicht auf den Situs und die verwendeten Instrumente verfügen über eine komplexe Beweglichkeit ähnlich dem menschlichen Handgelenk bei geringer Ermüdung des Operateurs und Reduktion des Tremors [22]. Das chirurgische Handling ist daher dem der offenen Chirurgie sehr ähnlich und komplexe Manöver wie die thorakale Lymphadenektomie und das Nähen von Anastomosen sind leichter zu erlernen.

Ob die RAMIE allerdings wirklich Vorteile für die Patienten bringt, ist aus wissenschaftlicher Sicht noch offen und Gegenstand der aktuellen Diskussion. Bezüglich der onkologischen Radikalität (Anzahl resezierter Lymphknoten und Rate der R0-Resektionen) konnten in verschiedenen Studien äquivalente Ergebnisse gezeigt werden [23]. Eine randomisierte Studie zum Vergleich der RAMIE mit dem klassischen offenen Verfahren hat die Rekrutierungsphase abgeschlossen und steht vor der Publikation [24].

Minimal-invasive Techniken beim Magenkarzinom

Minimal-invasive Techniken setzen sich in der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms zunehmend durch. Seit der ersten minimal-invasiven BII-Resektion durch Goh P. et al. 1992 [25] und der ersten minimal-invasiven totalen Gastrektomie durch Azagra JS, et al. 1993 [26] konnte in einer Vielzahl randomisierter Studien – insbesondere aus dem asiatischen Raum – ein vergleichbares perioperatives und onkologisches Outcome sowie auch

einige spezifische Vorteile im Vergleich zu den offenen Verfahren gezeigt werden [27, 28]. Auch in westlichen Ländern spielen minimal-invasive Verfahren eine zunehmende Rolle. In der kürzlich veröffentlichten Analyse des «Dutch Cancer Audit» über die Jahre 2011-2015 wurden die Ergebnisse der minimal-invasiven Gastrektomie mit offenen Techniken mittels propensity-score matching verglichen. Bei im Wesentlichen vergleichbarer perioperativer Morbidität und Mortalität wurde ein kürzerer postoperativer stationärer Aufenthalt nach minimal-invasiver Chirurgie gefunden. Ein zentrales Ergebnis dieser Untersuchung war die extreme Zunahme minimal-invasiver Verfahren von 4% auf 53% während des fünfjährigen Beobachtungszeitraums [29].

Aus unserer Sicht stellt die minimal-invasive (subtotale) D2-Gastrektomie eine onkologisch adäquate und sichere Alternative zum konventionell-offenen Vorgehen dar. Die laparoskopische Technik bietet die Möglichkeit einer perfekten Ausräumung der relevanten Lymphknotenstationen. Ein weiterer wesentlicher Vorteil ist die geringe physische Belastung der Patienten bei gleichzeitig guten kosmetischen Ergebnissen (Abb. 2). In unserer Abteilung ist das minimal-invasive Verfahren daher zum Standard

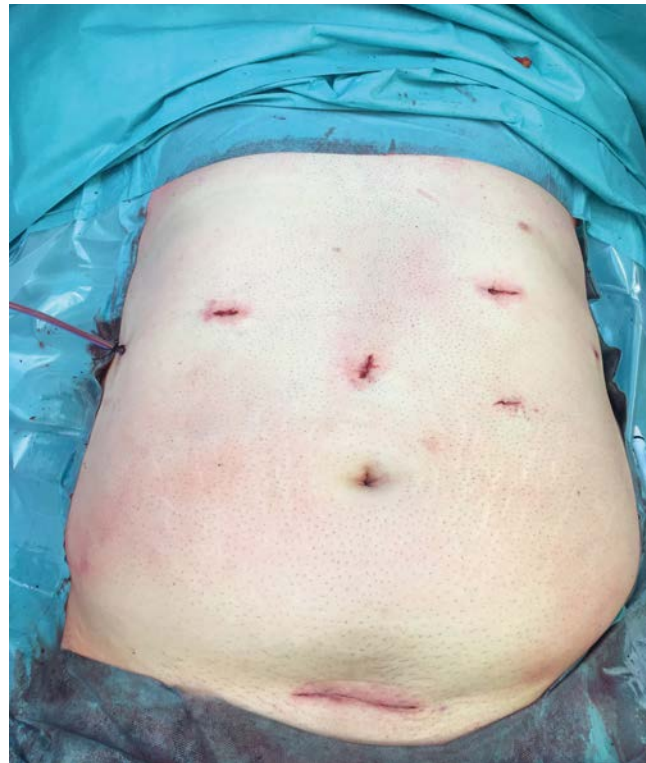


Abb. 2. Trokarpositionierung und suprapubische Minilaparotomie zur Resektatbergung bei der laparoskopischen D2-Gastrektomie.

auch in technisch komplexen Situationen wie ausgeprägter abdominaler Adipositas und beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom geworden.

Roboter-assistierte Techniken beim Magenkarzinom

Roboter-assistierte chirurgische Verfahren werden seit Beginn der 2000er Jahre zunehmend auch in der Therapie des Magenkarzinoms eingesetzt. Die wissenschaftliche Evidenz beschränkt sich allerdings bislang auf retrospektive Studien; randomisierte Studien sind in Planung [30]. Die bisher vorliegenden Ergebnisse zeigen bei höheren Kosten der roboter-assistierten Techniken im Vergleich zu offenen und laparoskopischen Verfahren meist gleichwertige Resultate in Bezug auf das frühpostoperative Outcome [31] aber auch für die onkologischen Langzeitergebnisse [32].

Zusammenfassung und Ausblick

Die chirurgische Therapie der Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes hat sich in den letzten Jahren erheblich gewandelt. Aus Sicht vieler Chirurgen ist die dynamische Entwicklung hin zur minimal-invasiven Technik und – seit wenigen Jahren – auch zu roboter-assistierten Verfahren die entscheidende Herausforderung unserer Tage. Auch wenn ihr klinischer Vorteil für den Patienten wissenschaftlich vielfach nicht belegt ist, zeigen neueste Daten eine exponentielle Zunahme minimal-invasiver und roboter-assistierter Operationen in westlichen Ländern [13, 14, 29]. Mit hoher Wahrscheinlichkeit werden die zu erwartenden erheblichen Kostensteigerungen und nicht zuletzt auch die relevante lernkurven-assoziierte Morbidität der neuen Techniken die weitere Zentralisierung der Therapie von Magen- und Ösophaguskarzinom beschleunigen. Auch wenn aktuelle Daten zeigen, dass die postoperative Lebensqualität [33] und auch das onkologische Outcome [34] in besonderer Weise von der postoperativen Morbidität und weniger vom chirurgischen Zugangsweg abhängen, ist dieser Kulturwandel nicht aufzuhalten. Eine wichtige Aufgabe wäre daher die Einführung strukturierter Trainings- und Mentorship-Programme für onkologische Eingriffe am oberen Gastrointestinaltrakt auf nationaler bzw. europäischer Ebene.

Literatur

- Hölscher AH, Stahl M, Messmann H, et al. New S3 guideline for esophageal cancer: Important surgical aspects. *Chirurg* 87: 865-722, 2016.
- Moehler M, Baltin CT, Ebert M, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 18: 550-563, 2015.
- Arends J, Bachmann V, Baracos, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 36: 11-48, 2017.
- Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, et al; DGEM Steering Committee. Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine. *Chirurg* 85: 320-326, 2014.
- Findlay JM, Gillies RS, Millo J, et al. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg* 259: 413-431, 2014.
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 101:1209-1229, 2014.
- Li Z, Wang Q, Li B, et al. Influence of enhanced recovery after surgery programs on laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *World J Surg Oncol* 15: 207, 2017.
- Ding J, Sun B, Song P, et al. The application of enhanced recovery after surgery (ERAS)/fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8: 75699-75711, 2017.
- Borggreve AS, Kingma BF, Domrachev SA, et al. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Ann N Y Acad Sci* May 15, 2018. doi: 10.1111/nyas.13677.
- Smith MD, McCall J, Plank L, et al. 2014. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD009161, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD009161.pub2.
- Giugliano DN, Berger AC, Rosato EL, et al. Total minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: approaches and outcomes. *Langenbecks Arch Surg* 401: 747-756, 2016.
- Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb* 37: 7-11, 1992.
- Haverkamp L, Seesing MF, Ruurda JP, et al. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Dis Esophagus* 30: 1-7, 2017.
- Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg* Dec 4, 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002611. [Epub ahead of print].
- Lazzarino AI, Nagpal K, Bottle A, et al. Open versus minimally invasive esophagectomy: trends of utilization and associated outcomes in England. *Ann Surg* 252: 292-298, 2010.
- van Workum F, Stenstra MHBC, Berkemans GHK, et al. Learning Curve and Associated Morbidity of Minimally Invasive Esophagectomy: A Retrospective Multicenter Study. *Ann Surg* Aug 29, 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002469. [Epub ahead of print].
- Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, et al. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg* 266: 814-821, 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002445.
- Briez N, Piessen G, Bonnetain F, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer* 11: 310, 2011.
- Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379: 1887-1892, 2012.
- Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg* 266: 232-236, 2017.

21. Metcalfe C, Avery K, Berrisford R, et al. Comparing open and minimally invasive surgical procedures for oesophagectomy in the treatment of cancer: the ROMIO (Randomised Oesophagectomy: Minimally Invasive or Open) feasibility study and pilot trial. *Health Technol Assess* 20: 1-68, 2016. doi: 10.3310/hta20480.
22. Grimminger PP, van der Horst S, Ruurda JP, et al. Surgical robotics for esophageal cancer. *Ann N Y Acad Sci* May 9, 2018. doi: 10.1111/nyas.13676. [Epub ahead of print].
23. Seto Y, Mori K, Aikou S. Robotic surgery for esophageal cancer: Merits and demerits. *Ann Gastroenterol Surg* 1: 193-198, 2017.
24. van der Sluis PC, Ruurda JP, van der Horst S, et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer, a randomized controlled trial (ROBOT trial). *Trials* 13: 230, 2012. doi: 10.1186/1745-6215-13-230.
25. Goh P, Tekant Y, Isaac J, et al. The technique of laparoscopic Billroth II gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 2: 258-260, 1992.
26. Azagra JS, Goergen M, De Simone P, Ibañez-Aguirre J. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surg Endosc* 13: 351-357, 1999.
27. Son T, Hyung WJ. Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol* 22: 727-735, 2016. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.727.
28. Lianos GD, Hasemaki N, Glantzounis GK, et al. Assessing safety and feasibility of 'pure' laparoscopic total gastrectomy for advanced gastric cancer in the West. Review article. *Int J Surg* 53: 275-278, 2018.
29. Brenkman HJF, Gisbertz SS, Slaman AE, et al; Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) group. Postoperative Outcomes of Minimally Invasive Gastrectomy Versus Open Gastrectomy During the Early Introduction of Minimally Invasive Gastrectomy in the Netherlands: A Population-based Cohort Study. *Ann Surg* 266: 831-838, 2017.
30. Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19: 409, 2018.
31. Gao Y, Xi H, Qiao Z, et al. Comparison of robotic- and laparoscopic-assisted gastrectomy in advanced gastric cancer: updated short- and long-term results. *Surg Endosc* Jul 16, 2018. doi: 10.1007/s00464-018-6327-5. [Epub ahead of print].
32. Obama K, Kim YM, Kang DR, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 21: 285-295, 2018.
33. Kaupilla JH, Xie S, Johar A, et al. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *BJS* 104: 1131-1140, 2017.
34. Markar S, Gronmeier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP et al.. The impact of severe anastomotic leak on long-term survival and cancer recurrence after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg* 262: 972-980, 2015.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christian A. Gutschow
Leiter Chirurgie Oberer Gastrointestinaltrakt
Klinik für Viszeral- und
Transplantationschirurgie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
christian.gutschow@usz.ch



Weiterbildungsangebote in Psychoonkologie

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig in der Deutschschweiz die Studiengänge **CAS in Grundlagen der Psychoonkologie**, **DAS in Psychoonkologischer Beratung** und **MAS in Psychoonkologie** an.

Diese Weiterbildungen vermitteln Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Sie sollen die Teilnehmenden befähigen, mit Menschen in Kontakt zu treten, die an einer onkologischen Erkrankung leiden. Zielgruppen sind Fachpersonen aus Medizin und

Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Musiktherapie sowie aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Für den «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2019 – 2020 und den «DAS in Psychoonkologischer Beratung» 2019 – 2020 sind Anmeldungen per sofort möglich. Start des CAS und des DAS ab August 2019.

Weitere Informationen auf der Website

der Krebsliga Schweiz: www.krebsliga.ch/

fachpersonen/weiterbildungen/psychoonkologie/



ADVANCED STUDIES

Onkologie- und Hämatologiezentrum Thun-Berner Oberland

Jean-Marc Lüthi, Daniel Rauch, Ute Gick, Max Solenthaler, Henning Burmeister,
Michaela Sauter, Annette Winkler, Andrea Lüthi, Verena Flügel

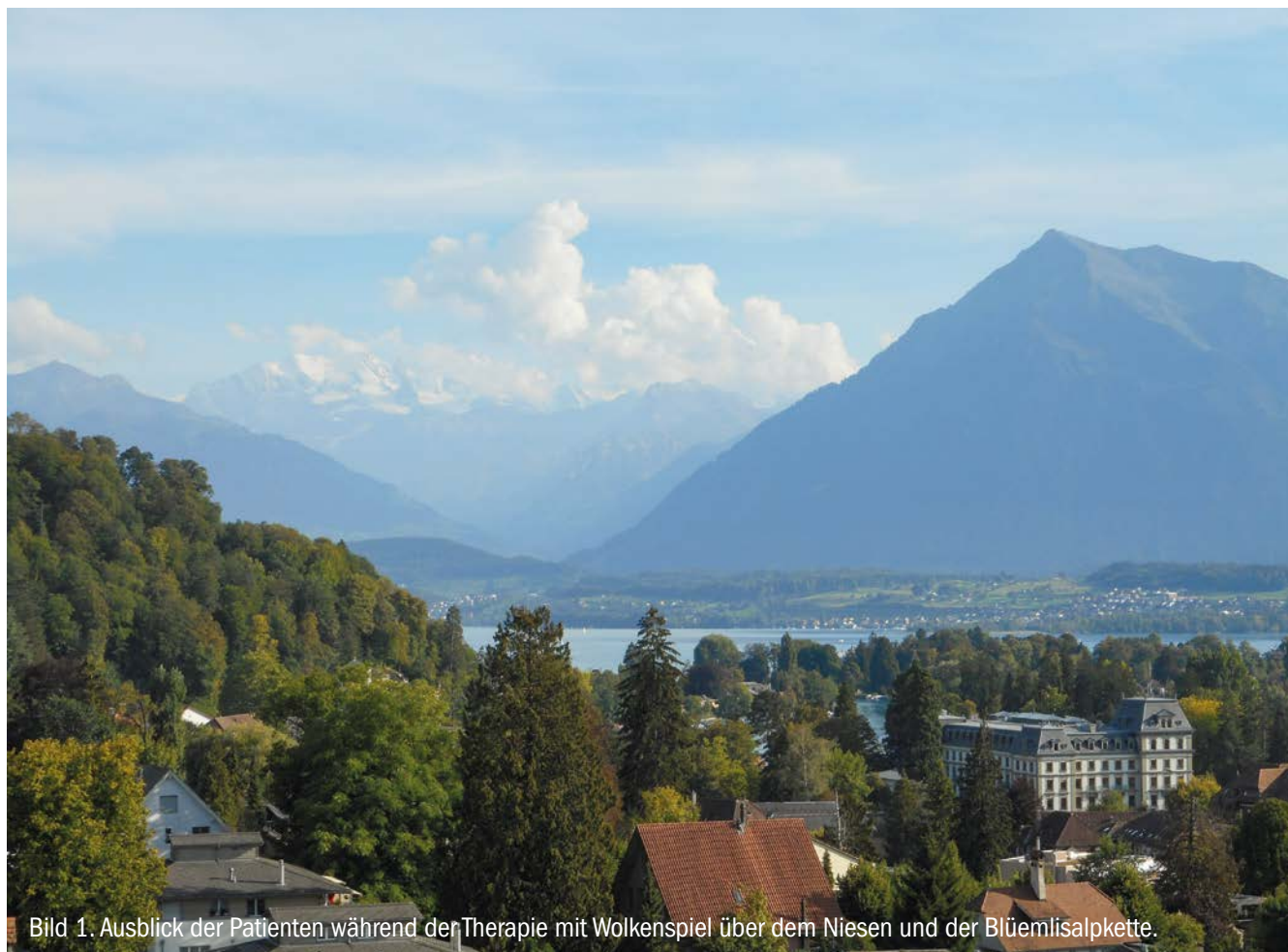


Bild 1. Ausblick der Patienten während der Therapie mit Wolkenspiel über dem Niesen und der Blüemlisalpette.

Einleitung

Wir freuen uns, in dieser Ausgabe des Swiss Cancer Bulletins unser Onkologie- und Hämatologiezentrum Thun-Berner Oberland vorstellen zu dürfen. Jedem Patienten die bestmögliche medizinische Therapie anzubieten, ist selbstverständlich das Ziel von uns allen. Wir wollen in diesem Artikel aber nebst einigen Informationen zur Entwicklung und Aufführung von Kennzahlen aufzeigen, wie wir versuchen, die Betreuungsqualität zu ver-

bessern, und möchten unser vernetztes und koordiniertes Angebotsspektrum näherbringen.

In der Spital STS AG wurden 2017 knapp 17'000 Patienten stationär und 220'000 ambulant behandelt. Das Onkologie-/Hämatologiezentrum befindet sich am Standort Thun und ist im Haus B im 5. Stock lokalisiert (Bild 2). Die Patienten erhalten ihre Therapien mit Blick auf die Bergkette mit Niesen und Blüemlisalp (Bilder 1 und 3).



Bild 2. Haus B Spital Thun: Onkologie/Hämatologie im 5. Stock; unten die Radioonkologie mit Oberlichter.



Bild 3. Blick in den Gruppentherapieaum.

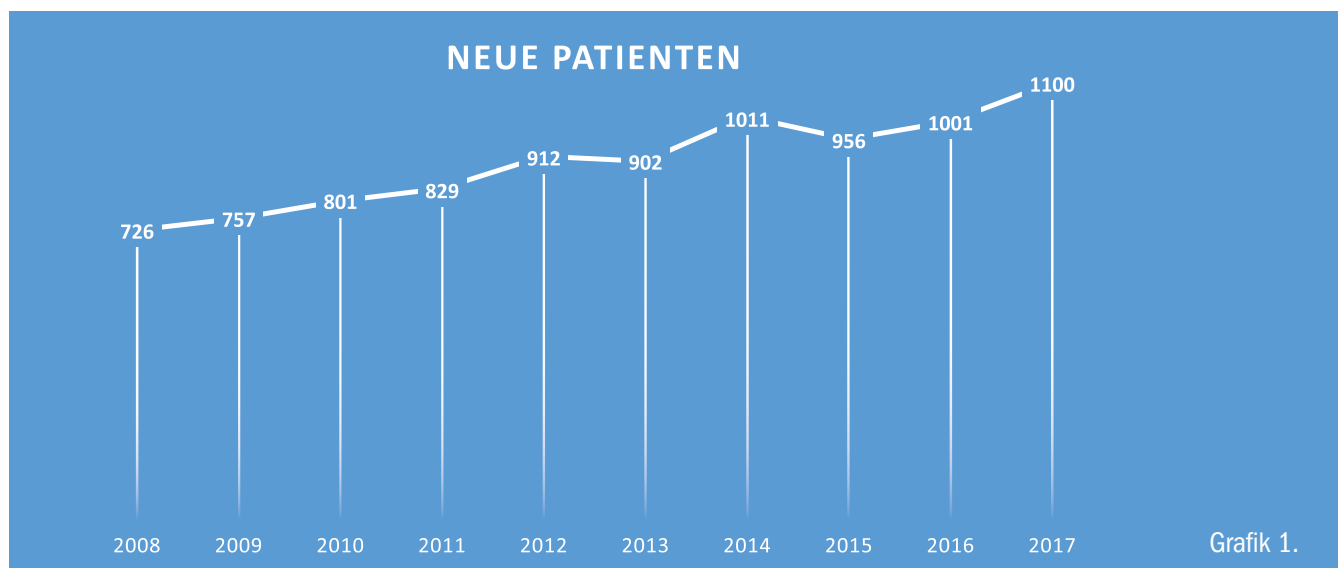
Geschichte und Zahlen

Das Onkologie- und Hämatologiezentrum Thun-Berner Oberland feiert 2018 sein 25-jähriges Jubiläum. Am 1.7.1993 konnte das Spital Thun mit Unterstützung der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie des Inselspitals Bern neu und eigenständig das Fachgebiet der Onkologie anbieten.

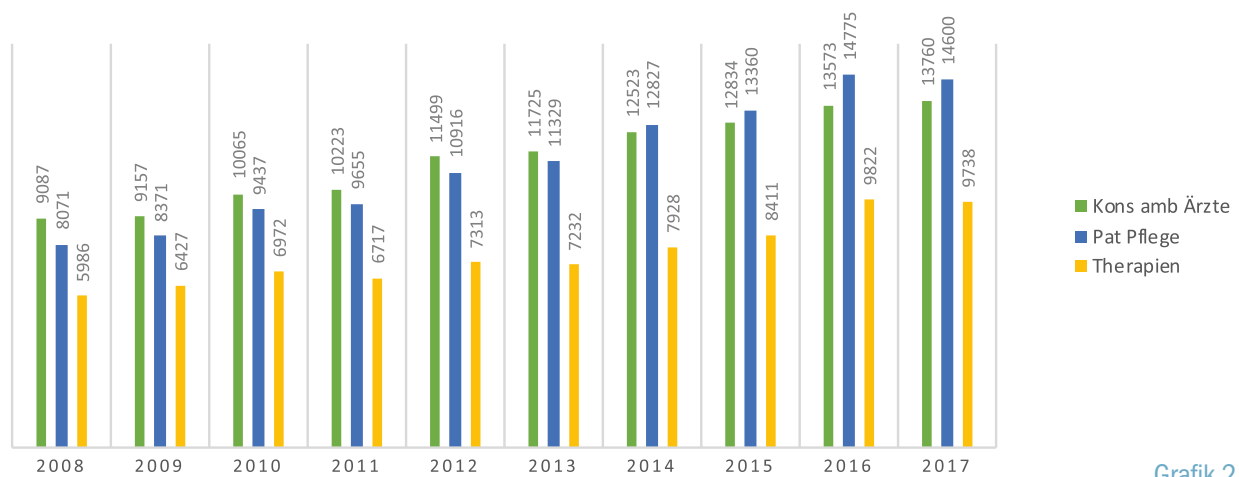
Der Aufbau der Onkologie «auf der grünen Wiese» erlaubte es uns, von Beginn weg eine konsequente Netzwerkstrategie zu verfolgen und somit für unsere Patienten ein sich stets weiterentwickelndes, vernetztes und koordiniertes Angebot aufzubauen. Dabei ermöglichte

die KrebsStiftung Thun-Berner Oberland mit Projektfinanzierungen den Aufbau von Palliative Care, des Bewegungs- und Sportangebotes und der Onkologischen Rehabilitation. Mehr dazu weiter unten.

Durch organisches Wachstum im Bereich der Onkologie und der im Verlauf überregionalen Ausstrahlung unseres Zentrums dürfen wir nun über 1000 neue Patienten pro Jahr bei uns aufnehmen. In den **Grafiken 1 und 2** sind die Kennzahlen der letzten 10 Jahre bezüglich neuer Patienten, ambulanter Konsultationen der Ärzte, Konsultationen der Pflege und der medikamentösen onko-hämatologischen Therapien aufgeführt.



KONSULTATIONEN / THERAPIEN



Grafik 2.

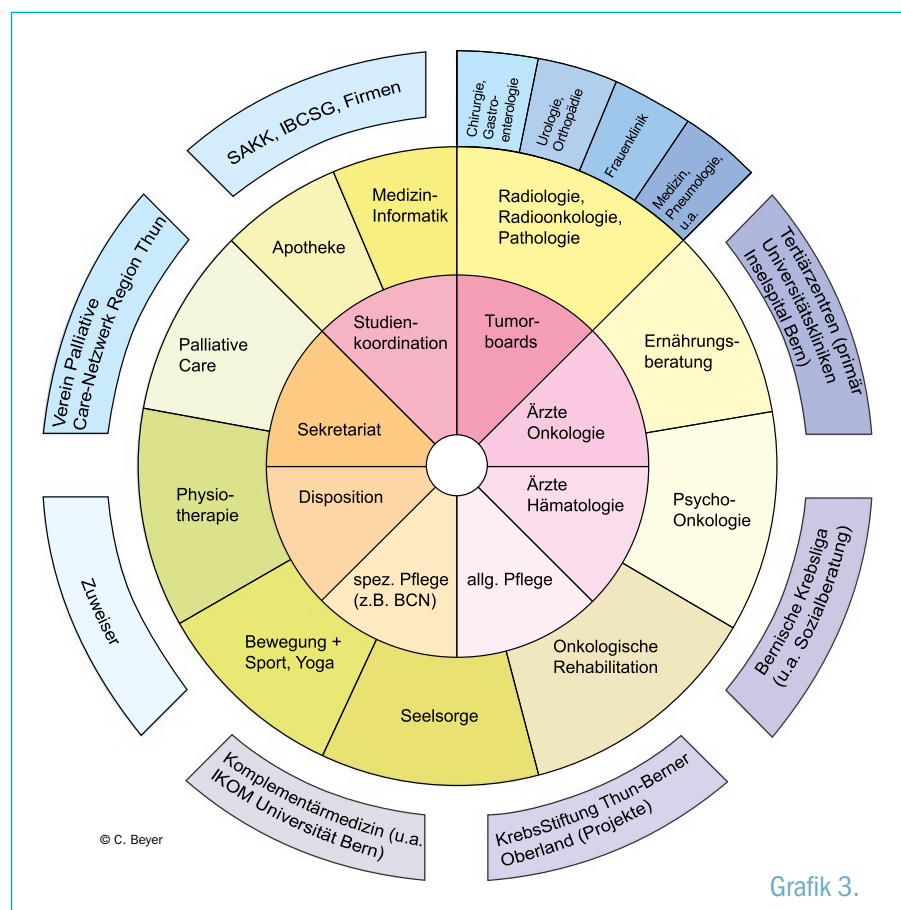
Team

Die Betreuung von Patienten mit malignen Erkrankungen ist eine multiprofessionelle und interdisziplinäre Aufgabe, die vernetzt und koordiniert erfolgen sollte. Wir haben dieser Tatsache immer sehr grosse Bedeutung beigemessen und somit stetig in die Entwicklung des Teams, die Einbindung der Netzwerkpartner intern und extern und die Kultur investiert, immer dem Motto «der Patient zuerst» folgend. In der Grafik 3 sind unser aktuelles Angebot und die Netzwerkstruktur dargestellt.

Das Kernteam ist aktuell wie folgt zusammengesetzt:

- Ärzte: 840 Stellenprozente (9 Personen: 2 Assistenzärzte, 1 Spitalfacharzt, 5 Leitende Ärzte, 1 Chefarzt-Stellvertreter und 1 Chefarzt)
- Pflege: 840 Stellenprozente (13 Personen; verschiedene Zusatzausbildungen inkl. Höhere Fachschule Onkologie, Masterabschluss, BCN und anderes)
- Disposition und Sekretariat: 720 Stellenprozente (12 Personen)
- Onko-Reha-Koordination: 40 Stellenprozente (2 Personen)

- Studienkoordination: 220 Stellenprozente (3 Personen)
- Apotheke: 100 Stellenprozente Apothekerin, 220 Stellenprozente pharmazeutisch technisches Personal.



Grafik 3.



Bild 4. Flyer unseres Bewegungs- und Sportangebots.

Bewegungs- und Sportangebot

Körperliche Aktivität ist in der primären und sekundären Prävention von Krebskrankheiten und zur Verbesserung der Lebensqualität in der kurativen und palliativen Situation zwischenzeitlich wissenschaftlich etabliert, im klinischen Alltag aber noch zu wenig akzeptiert und umgesetzt. Mit dem Ziel, Freude und Lebensqualität zu vermitteln, starteten wir 2001 mit unserem Bewegungs- und Sportangebot. Dies beinhaltete zu Beginn eine Konditions- und Spielstunde in der Turnhalle, Nordic Walking und AquaFit. 2005 begannen wir mit unserem Wanderprogramm. Zwischenzeitlich bieten wir in Zusammenarbeit mit dem Lions Club Thunersee, der für die Zusammenstellung des Programms, die Organisation und Führung der Wanderungen seit Jahren verantwortlich zeichnet, 14 Wanderungen pro Jahr an. Teilnehmen können neben den Patienten auch ihre Angehörigen (und Hunde).

Aktuell bieten wir im Bereich Bewegung und Sport folgende Angebote (Bild 4): Rekonditionierung im Rahmen des ambulanten onkologischen Rehabilitationsprogramms (vgl. unten), wöchentlich 2 Stunden in der Turnhalle für Kondition, Spiel und Spass (Bild 5), wöchentlich 2 Stunden Yoga (seit 2016) und die mindestens 1x monatlich stattfindende Wanderung. Die Rückmeldungen sind sehr positiv, einige Patienten nehmen schon über 10 Jahre an diesen Aktivitäten teil.

Onkologische Rehabilitation

«Wieder Tritt fassen und mit Zuversicht in die Zukunft blicken», das wollen wir mit unserem ambulanten onkologischen Rehabilitationsprogramm bei möglichst vielen Patienten erreichen.

Die onkologische Rehabilitation richtet sich an Patienten, die in ihrer körperlichen Aktivität, Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind; Funktionseinschränkungen, wie zum Beispiel Einschränkungen

der Beweglichkeit oder Lymphödeme, aufweisen; Ernährungsprobleme haben; unter Ängsten oder Depressionen leiden; familiäre oder partnerschaftliche Probleme haben; sich chronisch müde fühlen; Schmerzen haben; in ihrer Autonomie im Alltag eingeschränkt sind; krankheitsbedingte finanzielle Sorgen haben; in ihrem emotionalen oder spirituellen Gleichgewicht gestört sind; Beratung zum Gebrauch von Hilfsmitteln benötigen.

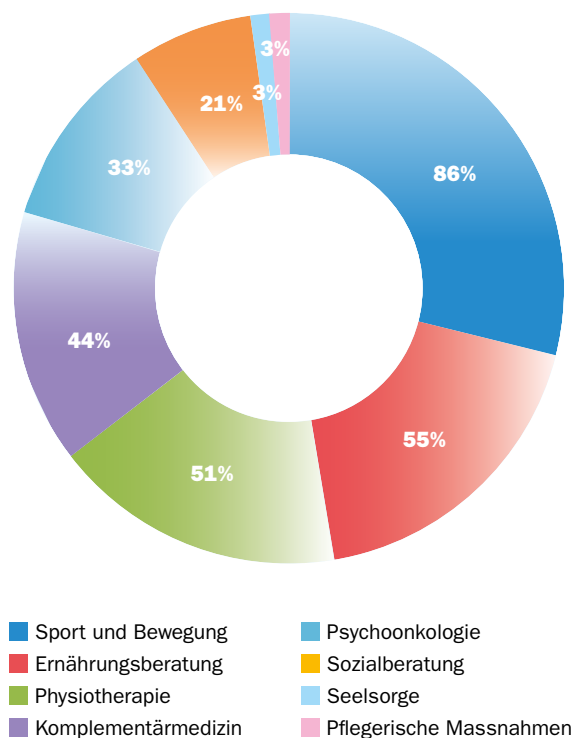
2010 starteten wir mit dem von der KrebsStiftung Thun-Berner Oberland finanzierten Projekt »Onkologische Rehabilitation Thun-Berner Oberland«. Das Projekt wurde wissenschaftlich begleitet und konnte 2014 erfolgreich abgeschlossen und die ambulante onkologische Rehabilitation fest in unser Angebotsportfolio aufgenommen werden.

Um der Vielfaltigkeit der verschiedenen Krebskrankheiten und individuellen Voraussetzungen der Patienten

Bild 5. Turnhallentraining.



Anteil Patienten mit entsprechender Massnahme n=118



Grafik 4.

möglichst gerecht zu werden, haben wir uns für ein modular aufgebautes und individuell zusammenstellbares Programm entschieden. Ein solches Programm bedarf einer Koordinationsstelle, was wir als Bedingung erachten und die bei uns mit 40% zu Buche steht (trotz Verrechenbarkeit einer Pflegeleistung «rechnet sich die Stelle nicht», «sie zahlt sich aber aus»).

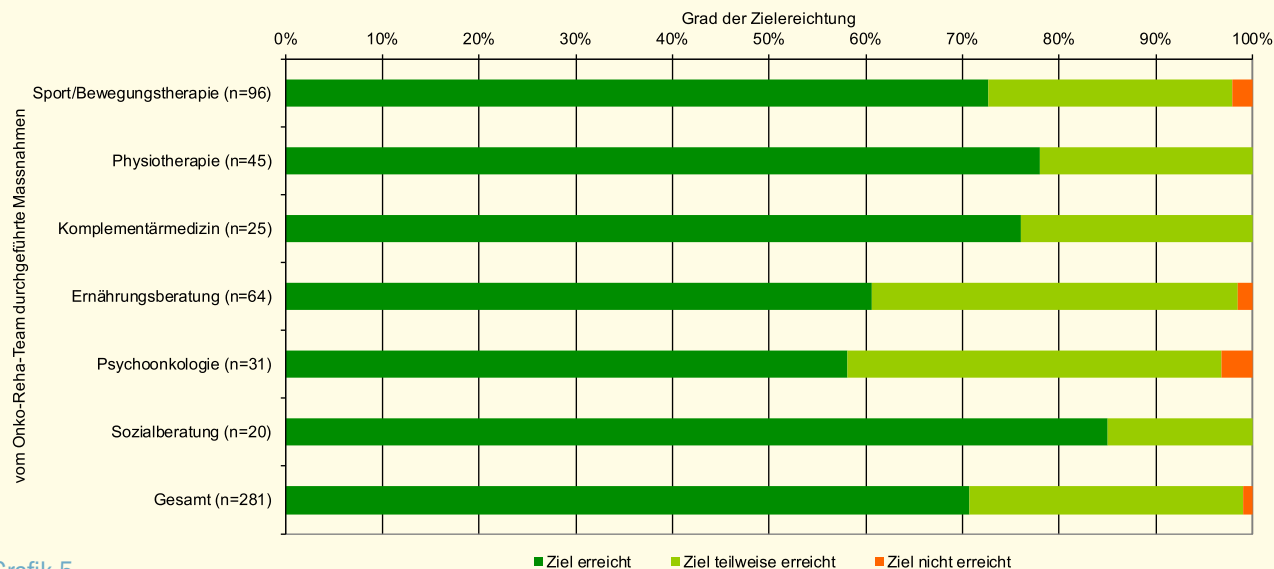
Unser Programm umfasst folgende Module:

- Bewegungs- und Sporttherapie (Rekonditionierung)
- Physiotherapie
- Ernährungsberatung
- Psychoonkologie
- Komplementärmedizin
- Sozialberatung
- Seelsorge
- Yoga
- Onkologie-Pflege

Die einzelnen Module werden unterschiedlich häufig belegt, am häufigsten Rekonditionierung und Ernährung (Grafik 4). Die Rückmeldungen der Patienten sind überwiegend positiv, die Verbesserungen objektivierbar (Grafik 5).

Zentrale Punkte für den Erfolg einer onkologischen Rehabilitation sind ein niederschwelliger Zugang, die Koordination des Angebotes durch eine entsprechende Stelle und die Möglichkeit, ein bezüglich Module und zeitlichem Ablauf individuelles Programm zusammenzustellen.

Onko-Reha Massnahmen und Zielerreichung n=118 PatientInnen



Grafik 5.

Diese Voraussetzungen sind bei uns erfüllt. Trotzdem stellen wir fest, dass noch viel zu wenige Patienten die onkologische Rehabilitation in Anspruch nehmen. Einerseits «gehört» die onkologische Rehabilitation (noch) nicht fest in die Behandlungspfade von Krebskrankheiten, andererseits hindern die zahlreichen zusätzlichen Termine die Patienten an der Teilnahme. Wir versuchen weiter, den bestmöglichen Weg auch im Bereiche der onkologischen Rehabilitation zu finden, um mehr Patienten mit diesem Angebot unterstützen zu können. Zur fortlaufenden Evaluation füllen die Patienten bei Ein- und Austritt aus dem Programm einen Fragebogen aus, zudem werden in den Modulen weiter die Assessments durchgeführt und im KIS dokumentiert.

Natürlich können alle Angebote wie zum Beispiel die Psychoonkologie, Ernährungsberatung, Sozialberatung etc. ausserhalb des Reha-Programmes von jedem Patienten in Anspruch genommen werden.

Studienkoordination

Ende der 90iger Jahre starteten wir mit der Unterstützung des Flying Datamanagements der SAKK mit der Teilnahme an SAKK-Studien. Ab 2000 erhielten wir von der SAKK den Freelancer-Status, steigerten unsere Studienaktivität und bauten unsere eigene Studienkoordination auf. Im Jahr 2011 wurden wir zum SAKK-Zentrum Thun ernannt.

Wir erachten es als unsere Aufgabe und ein Ausdruck der Betreuungsqualität, als Grundversorger in der Onkologie und Hämatologie an klinischen Studien teilzunehmen, vornehmlich an Phase II und III sowie Registrierstudien. Aktuell schliessen wir in unsere 20 bis 25 offenen Protokolle um die 50 Patienten pro Jahr in Studien ein, zu wenig sind wir der Meinung. Unser Ziel ist es, durch eine geschickte Auswahl der angebotenen Studien, aber auch durch Überweisung an Tertiärzentren zum Einschluss in Studien, die Zahl der in Studien behandelten Patienten auf 10% der neuen Patienten zu steigern.

Radioonkologie Thun-Berner Oberland

Die steigenden Patientenzahlen und damit zunehmende Anzahl Patienten, die eine Radiotherapie benötigen, veranlassten uns, das Therapieangebot am Standort Thun durch eine Radioonkologie zu ergänzen (Bild 6). Auch hier verfolgten wir die Netzwerkstrategie und gründeten mit dem Inselspital Bern und der Spitalgruppe fmi (Frutigen-Meiringen-Interlaken) die Radioonkologie Berner Oberland AG, kurz ROBO genannt. Nach gut zweijähriger Plan- und Bauzeit konnte die ROBO am 1.4.2008 ihren Betrieb aufnehmen und feiert 2018 somit ihr 10-jähriges Bestehen. 2017 wurde ohne Auflagen die Zertifizierung nach der ISO-Norm 9001:2015 erreicht. Die sehr enge Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik

für Radioonkologie des Inselspitals erlaubt es uns, eine patientennahe Radiotherapie mit universitärem Standard anzubieten. Im 2017 erhielten knapp über 500 Patienten bei uns eine Radiotherapie.

Palliative Care

Palliative Care ist in der Onkologie tief verankert und wurde in der Schweiz namhaft von der Onkologie mitentwickelt und geprägt. So auch in unserer Region. Mit der finanziellen Unterstützung der KrebsStiftung Thun-Berner Oberland konnten wir 2003 das Projekt eines 7/24-Mobilen Palliativdienstes, damals SEPP= spitalexterne palliative Pflege genannt, starten. Der grosse Bedarf und Erfolg dieser Dienstleistung überzeugte die Geschäftsleitung der Spital STS AG nach Projektabschluss 2008, den mobilen Palliativdienst MPD als Angebot weiterzuführen und zu finanzieren. Bis heute ist die Finanzierung von mobilen Palliativdiensten nicht geregelt und die Dienste deutlich defizitär. Eine Lösung ist dringlich, sollen – wie in der Palliative Care-Strategie des Bundes gefordert – alle Patienten Zugang zu bedarfsgerechter palliativer Versorgung haben.

Am 1. August 2016 konnten wir am Spital Thun unsere Station für spezialisierte Palliative Care eröffnen. Zurzeit können wir 11 Patienten in Einzelzimmern betreuen (Bild 7), die Auslastung ist mit ca. 90% im wünschenswerten Bereich. Wirtschaftlich trägt sich die Station selbst. Die Zertifizierung der Station für spezialisierte Palliative Care durch palliative.ch ist für Herbst 2018 vorgesehen. Mit der Eröffnung der Station für spezialisierte Palliative Care konnten wir die Lücke in unserer palliativen Versorgungsstruktur schliessen. Nun können wir gemeinsam mit den Akutstationen des Spitals, den



Bild 6. Bestrahlungsbunker mit LINAC der Radioonkologie Berner Oberland.



Bild 7. Patientenzimmer auf der Station für spezialisierte Palliative Care.

Hausärzten, den Spitex-Organisationen, den Langzeitinstitutionen und dem Verein Palliative Care-Netzwerk Region Thun das gesamte Spektrum der Palliativmedizin in der Grundversorgung und in spezialisierter Palliativ-

ve Care im ambulanten und stationären Bereich gemäss Versorgungsstruktur für Palliativmedizin in der Schweiz anbieten.

«Unsere» Apotheke

2018 werden wir in unserem Zentrum Medikamente im Wert von über 13 Mio. CHF umsetzen, was gut 60% des gesamten Umsatzes der Spital STS AG entspricht. Der Apotheke und der Schnittstelle Onkologie-Apotheke kommt bekanntlich in der Onkologie eine grosse Bedeutung zu. Beim Bau unserer Abteilung haben wir deshalb die Apotheke inklusive der Räume für die Herstellung der parenteralen Onko-Hämatologika in unserer Abteilung integriert (Bild 8), was eine sehr effektive und effiziente Zusammenarbeit ermöglicht («wir alle möchten nichts mehr anderes»). Die Herstellung findet in GMP-konformen und vom Kantonsapotheker regelmässig kontrollierten Reinräumen statt. Die Arbeitsprozesse sind genau definiert und die Herstellung der parenteralen onko-hämatologischen Medikamentenlösungen erfolgt mit gravimetrischen Kontrollen computergestützt durch die Cato-Software. Diese Arbeitsweise gewährleistet höchste Sicherheit, sowohl für die Herstellenden als auch für die Qualität der medikamentösen Therapien.



Bild 8. Auf der Onkologie integrierter Reinraum zur Herstellung der onko-hämatologischen Medikamentenlösungen.

Die Medizininformatik

Die Spital STS AG hat eine schweiz- und europaweit bekannte und ausgezeichnete Medizininformatik. Seit 2011

sind wir als nunmehr einziges Spital in der Schweiz als HIMSS Spital der EMRAM Stufe 6 zertifiziert (HIMSS = Hospital Information Management Systems Society und EMRAM = Electronic Medical Record Adoption Model: Stufe 0 = vollständig Papier-basiert, Stufe 7 = vollständig elektronisch). Die Medizininformatik ist in der Spital STS AG mit 5.4 FTE, die IT mit 18.5 FTE dotiert.

Alle klinisch tätigen Personen arbeiten vollständig elektronisch und ausschliesslich im Klinikinformationssystem Phoenix. In diesem wird nicht nur die Krankengeschichte geführt und sind alle internen und externen Daten zugänglich, sondern erfolgen sämtliche Verordnungen, sei es Anmeldungen für Labor, radiologische Untersuchungen, Endoskopien, Physiotherapie und andere, oder aber auch die Verordnung der onko-hämatologischen Therapien, die mittels Schnittstelle direkt in die Software Cato zur Herstellung an die Apotheke weitergeleitet werden. Wir können festhalten, dass die Medizininformatik unsere Prozesse grossartig unterstützt.

KrebsStiftung Thun-Berner Oberland

Projekte zum Aufbau von neuen Angeboten und Weiterentwicklung von bestehenden erfordern nebst der Bewältigung des klinischen Alltags die Bereitschaft, «die Extrameilen zu gehen». Personelle Ressourcen, aber auch finanzielle Mittel sind zur Realisierung notwendig. Um Projekte zur Verbesserung der Chancen und Lebensqualität der Krebsbetroffenen unserer Region finanziell zu unterstützen, hat der Erstautor 2001 die KrebsStiftung Thun-Berner Oberland gegründet. Die Stiftung achtet seit ihrer Gründung sehr sorgfältig darauf, dass in der Mittelbeschaffung weder die Krebsliga Schweiz, die Krebsforschung Schweiz noch die Bernische Krebsliga konkurriert werden. Mit den Krebsligen wird nach wie vor eine enge Zusammenarbeit gepflegt, die Projekte und Unterstützungen koordiniert. Die KrebsStiftung Thun-Berner Oberland ist fast ausschliesslich in Feldern tätig, die von den Krebsligen nicht oder in übergeordneter und nicht lokaler/regionaler Weise bearbeitet werden. Die wichtigsten Zweckbestimmungen der Stiftung sind die Unterstützung und Weiterentwicklung der onkologischen Rehabilitation inklusive der Bewegungs- und Sporttherapie, Palliative Care und die Unterstützung von neuen und innovativen Projekten, die die Versorgung von Krebskranken der Region Thun-Berner Oberland weiter-

entwickeln und verbessern, wie zum Beispiel ein geplantes Projekt zur Entwicklung und Umsetzung eines Versorgungskonzeptes für ältere Krebskranke (Details vgl. www.krebsstiftung-thun.ch). Die Stiftung hat den Aufbau und die Entwicklung einer zwischenzeitlich umfassenden Palliativversorgung für die Region Thun mit knapp 1 Million Schweizerfranken unterstützt. Für den Aufbau der ambulanten onkologischen Rehabilitation hat die Stiftung 521'000 CHF beigesteuert. Trotz dem bewussten Verzicht auf Fundraising-Aktivitäten (aus Rücksicht auf die Krebsligen und die Krebsforschung Schweiz), steht die KrebsStiftung finanziell gesund da und wird von zahlreichen Spendern aus der Region unterstützt.

Wohin führt der Weg?

Die einzige Konstante in der Onkologie ist die Veränderung. Das ist herausfordernd, spannend und eigentlich auch ein Privileg. Auch wir in Thun und Berner Oberland wollen uns weiterhin diesen Herausforderungen stellen und freuen uns darauf. Wir wollen für unsere Patienten die bestmögliche medizinische Versorgung und Betreuung anbieten, die Angehörigen bestmöglich unterstützen, für die Zuweiser wie die Netzwerkpartner sehr zuverlässige Dienstleister und Partner sein.

Im ersten Halbjahr 2019 planen wir Erstzertifizierung nach DKG als Organzentren für Brust und Darm. Geplant sind in der Folge weitere Organzentren und die Zertifizierung zum Tumorzentrum nach DKG (CC).

Die weiter wachsende Onkologie bedarf auch einer bedürfnisgerechten Infrastruktur. So ist ein Neubau des Onkologie- und Hämatologiezentrums in Planung. Dies gibt uns die Chance, unsere Prozesse weiter zu optimieren und noch Patienten-freundlicher zu gestalten. Der Bezug wird voraussichtlich in der zweiten Hälfte 2022 erfolgen können.

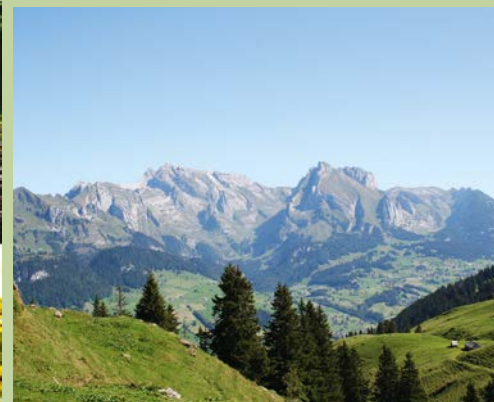
Korrespondenz:

Dr. med. Jean-Marc Lüthi
Chefarzt Onkologie-/Hämatologiezentrum
Spital STS AG
Krankenhausstrasse 12
CH-3600 Thun
jean-marc.luethi@spitalstsag.ch

2019

22. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

5. und 6. September 2019, St. Gallen/Schweiz



22. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

INFORMATION:

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)

Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP

Rorschacherstrasse 150

9006 St. Gallen/Schweiz

info@oncoconferences.ch

www.oncoconferences.ch

SAKK 07/17 – Behandlung von Nierenzellkarzinom durch Kombinationsimmuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab

In dieser Phase II Studie untersucht die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab beim metastasierten Nierenzellkarzinom.

Da nur wenige Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom auf die Behandlung mit einer Mono-Immuntherapie mit Nivolumab ansprechen [1], soll in der Studie 07/17 geprüft werden, ob eine Kombinationsimmuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht operablem oder metastasiertem Nierenkrebs eine Wirkung hat, d.h. einen Stillstand oder sogar Rückgang des Karzinoms bewirken kann. Zudem soll in der Studie untersucht werden, welche Faktoren eine Rolle spielen, dass eine Patientin oder ein Patient auf die Medikamente anspricht.

Kommentar zur Studie von Coordinating Investigator Prof. Dr. Frank Stenner:

Nivolumab ist als Einzelmedikament für die Behandlung beim Nierenzellkarzinom zugelassen. In der prospektiven Studie CA 207-214 wurde nun ein hoher Benefit für die Kombinationstherapie (Ipilimumab + Nivolumab) gefunden, mit kompletten Remissionsraten von 9%. Die Kombinationstherapie ist bereits für



Prof. Dr. Frank Stenner

die Behandlung vom malignen Melanom zugelassen. In der SAKK Studie wird ein Schema von Ipilimumab 1mg plus Nivolumab in absoluter Dosis (240 mg/2 Wochen, später 480 mg/4 Wochen) geprüft.

Patienten ohne oder mit maximal einer Vorbehandlung können eingeschlossen werden. Insgesamt werden 37 Patienten an verschiedenen Schweizer Zentren in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung dauert je nach Wirkung bis zu 2 Jahre. In dem umfangreichen translationalen Teil sollen Faktoren, die Ansprechen und Effektivität der Therapie voraussagen können, wissenschaftlich untersucht werden.

Studiendesign: Prospective single-stage single-arm multicenter phase II trial

Studienname: Nivolumab in combination with Ipilimumab in patients with metastatic renal cell carcinoma: A multicenter single-arm phase II trial.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, Kantonsspital Baselland, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital Freiburg, HUG Genève, CHUV Lausanne, Kantonsspital St.Gallen, Spital Thurgau.

Coordinating Investigator: Prof. Dr. Frank Stenner, frank.stenner@usb.ch, Universitätsspital Basel

Clinical Project Manager: Dr. Catherine Berset, catherine.berset@sakk.ch, SAKK Bern

1. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 373: 1803-1813, 2015.

HOVON 103 SEL - SAKK 30/10 – Evaluation der Effizienz und Toxizität von Selinexor bei AML

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und die Hemato-Onkologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) evaluieren in der Studie HOVON 103 SEL - SAKK 30/10 die Sicherheit und Verträglichkeit von Selinexor in Kombination mit einer Standardchemotherapie bei älteren Patienten (≥ 66 Jahre) mit akuter myeloischer Leukämie (AML).

HOVON 103 SEL - SAKK 30/10 ist eine prospektive, open-label, multizentrische Studie, die auf dem Masterprotokoll HOVON 103 basiert. Das Ziel dieses Masterprotokolls ist es, verschiedene neue Medikamente in Kombination mit einer Standardchemotherapie in einem randomisierten Phase II Design zu vergleichen, um die bestmögliche Therapie zu finden.

In der Phase II Studie HOVON 103 SEL - SAKK 30/10 wird die Prüfsubstanz Selinexor kombiniert mit der Standardchemotherapie mit der Standardchemotherapie alleine verglichen. Für einen erfolgreichen Abschluss der HOVON 103 SEL - SAKK 30/10 werden 230 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Therapieoptimierung notwendig

Die Diagnose einer AML bei älteren Patienten ist mit einer schlechten Prognose und einem ungenügenden Therapieansprechen assoziiert. Es besteht somit ein dringender Bedarf zur Verbesserung der bisherigen Therapiestandards. Auch ältere Patienten profitieren bei gutem Allgemeinzustand von einer intensiven Chemotherapie, die Remissionsraten und das Gesamtüberleben sind jedoch deutlich schlechter als bei jüngeren Patienten. Insgesamt erreichen ca. 50 Prozent aller Patienten eine komplette Remission, das 2-Jahresüberleben liegt jedoch nur bei 20 Prozent.

Studiendesign: Siehe Abb. 1.

Studienname: A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged 66 years.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, Hôpital Fribourgeois,

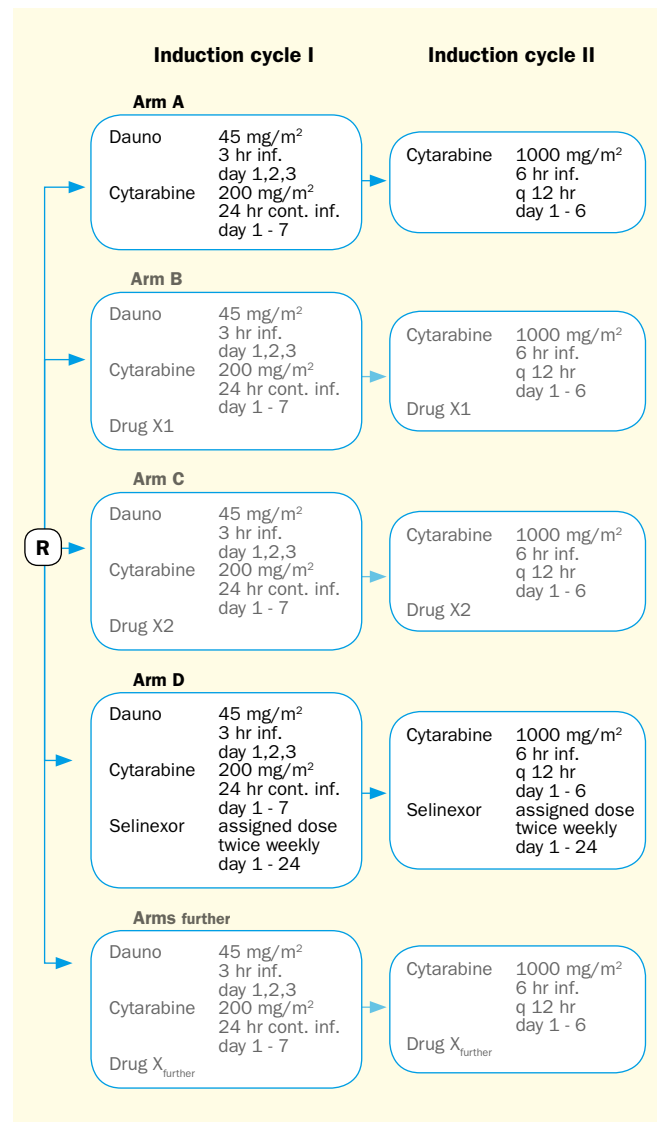


Abb. 1. Studiendesign HOVON 103 - SEL.

HUG Genève, Kantonsspital St.Gallen, IOSI Bellinzona, CHUV Lausanne, Kantonsspital Luzern, Universitätsspital Zürich.

Coordinating Investigator: PD Dr. Georg Stüssi, georg.stuessi@eoc.ch, IOSI Bellinzona

Clinical Project Manager: Dr. Céline Rueggsegger, celine.rueggsegger@sakk.ch, SAKK CC Bern

**Kommentar zur Studie von
coordinating investigator
PD Dr. Georg Stüssi:**

Selinexor ist ein weiterer Studienarm in der bisher sehr erfolgreich rekrutierenden HOVON 103 Studie. Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Phase II werden verschiedene Studienmedikamente in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie bei älteren Patienten mit AML getestet. Diese Patientengruppe zeigte bisher ein ungenügendes Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie, weshalb innovative Ansätze sicherlich notwendig sind.

Selinexor ist ein «First-in-class» Medikament mit einem sehr interessanten Wirkmechanismus. Es handelt sich um einen sogenannten «selective inhibitor of nuclear export» (SINE). Mehrere intrazelluläre Proteine sind für



Prof. Dr. Georg Stüssi

den Transport von Tumorsuppressorproteinen (TSP) wie beispielsweise p53 aus dem Zellkern ins Zytoplasma verantwortlich. Dadurch nimmt die Konzentration der TSP innerhalb des Zellkernes ab, was gleichbedeutend mit ihrer funktionellen Inaktivierung ist. Selinexor blockt das wichtigste Transportprotein (XPO1) und führt dadurch zu einer vermehrten Aktivität der TSP innerhalb des Zellkernes.

Erste klinische Daten aus einer Phase I Studie zeigen, dass eine Monotherapie mit Selinexor auch bei stark vorbehandelten Patienten Remissionen induzieren kann, die Kombination mit Chemotherapie scheint allerdings vielversprechender zu sein. Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ob die Kombination von Selinexor mit einer intensiven Chemotherapie zu einer besseren Ansprechrate als die Chemotherapie alleine führt. Im Falle eines positiven Resultates sieht das Studiendesign eine nachfolgende Phase III Studie in dieser Patientenpopulation vor.

Korrespondenz:

Flurina Hoffmann, Head of Fundraising & Communications, Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern, flurina.hoffmann@sakk.ch



Grant Application Portal



CC Grant Tracker

Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können
bis spätestens 31. Januar 2019 eingereicht werden.

Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission (Mitglieder siehe: www.swisscancer.ch/research) unter Beiziehung von externen Expertinnen und Experten begutachtet. Der abschliessende Entscheid, welche Gesuche unterstützt werden, liegt beim zuständigen Vorstand der Krebsliga Schweiz bzw. der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Damit ein Forschungsgesuch von der Wissenschaftlichen Kommission beurteilt werden kann, sind die formalen Gesuchsbedingungen einzuhalten:

- Offizielles Grant Application Portal benutzen: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Berechtigt sind Gesuchstellende schweizerischer Nationalität oder in schweizerischen Krebsforschungsinstituten arbeitende ausländische Kolleginnen und Kollegen.
- Die maximale Projektdauer ist 4 Jahre.
- Der maximale Gesuchsbetrag beträgt CHF 375 000.–.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Ein ausgedrucktes und unterschriebenes Exemplar des online generierten Gesuchs in Papierform an untenstehende Adresse senden.

Postadresse und Auskünfte: Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern, Tel. +41 (0)31 389 91 09, Fax +41 (0)31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées
au plus tard jusqu'au 31 janvier 2019.

Les demandes sont expertisées par la Commission scientifique (membres voir: www.swisscancer.ch/research) qui s'adjoint des experts externes. La décision finale quant au choix des demandes bénéficiant d'un soutien relève de la compétence des comités respectifs de la Ligue suisse contre le cancer ou de la fondation Recherche suisse contre le cancer.

Pour qu'une demande puisse être examinée par la Commission scientifique, veuillez suivre la procédure suivante:

- Utiliser le site Grant Application Portal: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Les subsides sont destinés à des requérant(e)s de nationalité suisse ou à des chercheurs étrangers travaillant dans des instituts suisse de recherche sur le cancer.
- La durée du projet n'excède pas 4 ans.
- Le montant de la demande ne dépasse pas CHF 375 000.–.
- La demande est adressée en anglais.
- La demande doit exposer l'importance des résultats attendus pour la lutte contre le cancer.
- La demande de recherche comprend un plan de recherche, un curriculum vitae, la liste des publications et le détail des besoins financiers.
- Imprimer un exemplaire de la demande générée en ligne, signer et envoyer par courrier postal à l'adresse ci-dessous.

Adresse postale et renseignements: Promotion de la recherche, Ligue suisse contre le cancer, Effingerstrasse 40, case postale 8219, 3001 Berne, tél. +41 (0)31 389 91 09, fax +41 (0)31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

Patientenwissen und Versicherungsdaten

Die neue Ausgabe des Berichts «Krebsforschung in der Schweiz» ist erschienen. Expertinnen und Experten legen darin dar, inwiefern Betroffene mit ihrem Wissen um die eigene Gesundheit zu Fortschritten in der Behandlung beitragen. Oder wie aufgrund von Versicherungsdaten das Ausmass und die Auswirkungen von Übermedikation abgeschätzt werden können.

Lange Zeit ging die Ärzteschaft davon aus, besser über Nebenwirkungen einer Behandlung Bescheid zu wissen als die Betroffenen selbst. Doch nun erlauben es technische Hilfsmittel Patientinnen und Patienten, allfällige Beschwerden elektronisch zu melden. Das gibt nicht nur einen besseren und genaueren Überblick über das Nebenwirkungsprofil einer Substanz als bisher, wie Manuela Eicher und Karin Ribi vom Institut für Pflegewissenschaften der Universität Lausanne im neuen Krebsforschungsbericht ausführen. Wenn das Behandlungsteam diese Hinweise ernst nimmt und zeitnah darauf reagiert, sinkt die Anzahl der Notfälle und der Spitalaufenthalte, wie verschiedene Studien zeigen. Auch die durchschnittliche Überlebensdauer von Patientinnen und Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen verlängert sich um ein knappes halbes Jahr – das übertrifft den Überlebensvorteil, den viele in den letzten Jahren neu zugelassene Krebsmedikamente bei dieser Patientengruppe bewirken können.

In einem anderen Beitrag diskutiert Eva Blozik, die Leiterin der Abteilung Gesundheitswissenschaften der



Helsana-Gruppe, wie Versicherungsdaten für die Versorgungsforschung nutzbar gemacht werden können. Aufgrund solcher Daten konnte sie vor einigen Jahren etwa zeigen, dass gut ein Fünftel der Schweizer Bevölkerung im Pensionsalter mehrere Medikamente bekommt, die wegen möglicher Interaktionen eigentlich nicht gleichzeitig eingenommen werden sollten. In einem aktuellen Projekt verwendet Blozik Versicherungsdaten, um die Kontinuität in der Behandlung von Krebsbetroffenen – und allfällige Probleme an den Schnittstellen – zu untersuchen.

Insgesamt 25,4 Millionen Franken für mehr als 120 Forschungsvorhaben

Das Expertenwissen der Patientinnen und Patienten um ihr eigenes Wohlbefinden, aber auch

die Versicherungsdaten von Krankenkassen sind Beispiele von lange vernachlässigten Wissensquellen, die nun von Krebsforschenden neu angezapft werden, um Grundlagen für weitere Fortschritte in der Behandlung und Betreuung legen zu können. Sie bestätigen die Stiftung Krebsforschung Schweiz und die Krebsliga Schweiz darin, eine möglichst breite Vielfalt von Krebsforschungsprojekten zu fördern. Der Bericht stellt die Forschungsförderungstätigkeiten dieser Organisationen vor. Gemeinsam haben sie im letzten Jahr 120 Forschungsvorhaben und 46 Tagungen mit insgesamt 25,4 Millionen Franken unterstützt.

Der Bericht ist in gedruckter Form kostenlos in Deutsch, Französisch und Englisch erhältlich und auch als PDF-Datei abrufbar unter www.krebsforschung.ch/forschungsbericht.

Klinische und translationale Krebsforschung in der Schweiz

Alexandra Uster, Peggy Janich, Rolf Marti

Im Rahmen der Nationalen Strategie gegen Krebs hat die Stiftung Krebsforschung Schweiz den Status und die Entwicklung der klinischen und translationalen Forschung in der Schweiz untersucht. Die Analyse zeigt: Translationale Forschung im Bereich Krebs ist in der Schweiz stark verankert. Handlungsbedarf besteht bei der Förderung von Karrieren im Bereich der klinischen Forschung.

Neue Therapien und verbesserte Behandlungsstrategien entstehen dank einem komplexen Innovationsprozess, an dem verschiedene Disziplinen beteiligt sind. Eine wichtige Disziplin im Innovationsprozess in der Biomedizin ist die translationale Forschung (Abb. 1). Sie wirkt an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung und sorgt dafür, dass die Ergebnisse der Grundlagenforschung in die klinische Forschung getragen werden («from bench to bedside») und umgekehrt, dass die Ergebnisse und Beobachtungen der klinischen Forschung wieder in die Grundlagenforschung zurückfliessen («from bed to bench»). Diese Brücke zwischen Labor und Klinik garantiert, dass die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung den Patientinnen und Patienten schneller zugute kommen.

Patientenorientierte Forschung im Fokus

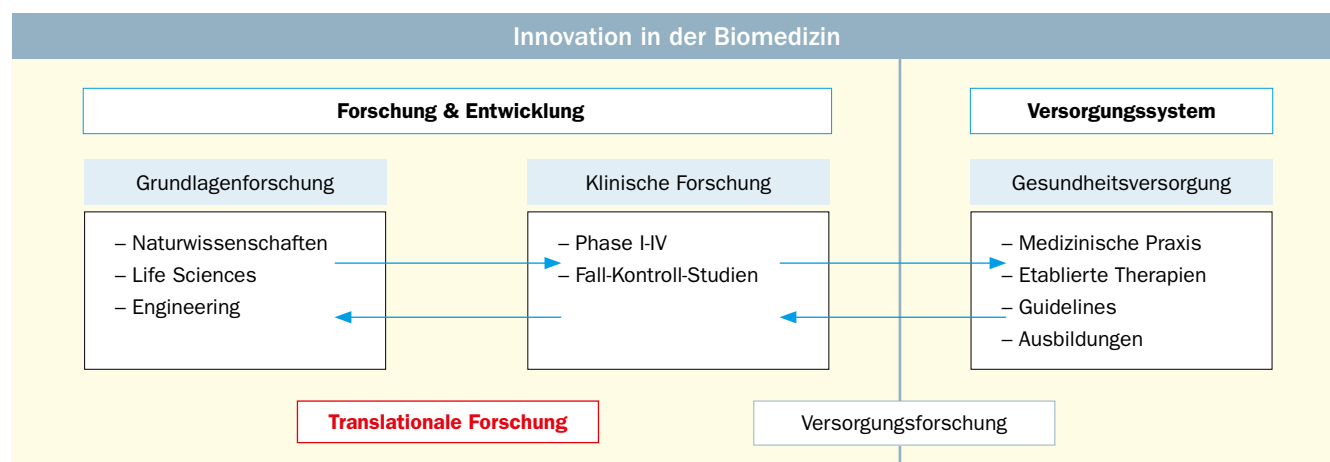
Die Nationale Strategie gegen Krebs (NSK) hat im Handlungsfeld «Forschungsförderung» gezielt den Schwerpunkt auf die Stärkung der klinischen und translationalen Forschung gelegt [1]. Sie ist wichtig, damit vermehrt Fragestellungen aus dem klinischen Alltag untersucht werden. Dies auch als Gegengewicht zu den Forschungsinteressen der pharmazeutischen Industrie, die sich insbesondere an den Anforderungen des Marktes orientiert.

Der Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) und der Krebsliga Schweiz (KLS) wiederum ist es ein zentrales Anliegen, dass die Erkenntnisse aus geförderten Krebsforschungsprojekten den Patientinnen und Patienten zugutekommen. Die KFS engagiert sich deshalb seit vielen Jahren in der translationalen und klinischen Forschung. Von 2003 bis 2012 unterstützte die KFS Projekte innerhalb der zwei Förderprogramme: «Collaborative Cancer Research Projects» (CCRP) und «International Clinical Cancer Research Groups» (ICP). Beide Programme zielten darauf ab, die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Forschungsdisziplinen und –instituten auf nationaler und internationaler Ebene zu fördern [2]. Im Rahmen der NSK 2014-2017 hat die KFS nun den Status und die Perspektiven der translationalen Krebsforschung in der Schweiz analysiert. Die Resultate dieser Analyse werden in diesem Artikel präsentiert.

Analyse zu Forschungsaktivitäten und Rahmenbedingungen

Die Analyse durchgeführt hat im Auftrag der KFS die Firma evaluateSCIENCE mit Sitz in Zürich. Sie hat eine Übersicht über die translationalen Forschungsaktivitäten im Bereich Krebs in der Schweiz erstellt [3]. Dazu kategorisierte sie öffentliche Forschungsinstitutionen in

Abb. 1. Anordnung der Forschungsschwerpunkte im Bereich Biomedizin: Die einzelnen Stufen vor allem im Bereich Grundlagenforschung, translationale und klinische Forschung müssen sich austauschen.



Bezug auf ihre Forschungsaktivitäten. Die Liste der Institutionen stammte aus einer Datenbank, die für das Arbeitsdokument der Geschäftsstelle des Schweizerischen Wissenschafts- und Innovationsrats SWIR [4] erstellt worden war. Die Datenbank enthielt als Grundgesamtheit mehr als 400 Institutionen, darunter Forschungseinheiten und -institute von Universitäten, Eidgenössischen Technischen Hochschulen, Fachhochschulen, Forschungsabteilungen der Universitätsspitäler, Kantonsspitäler und weitere unabhängige Forschungsinstitutionen. Die Institutionen wurden entlang der Translationsachse «Grundlagenforschung – translationale Forschung – klinische Forschung» und bezüglich Forschung im Bereich Krebs kategorisiert. Die Kategorisierung erfolgte anhand der öffentlich verfügbaren Informationen zu den Forschungsgruppen, Forschungsthemen, Kollaborationen und Publikationen. Ebenfalls berücksichtigt wurde eine bibliometrische Analyse aus dem Jahr 2013, in der die geförderten Forschungsprojekte der KFS und der KLS auf ihre Qualität und Bedeutung untersucht wurden [5]. Parallel dazu führte evalueSCIENCE eine Recherche zu den Rahmenbedingungen durch. Sie analysierten Strukturen und Forschungsnetzwerke, die für die bisherige und zukünftige Entwicklung der translationalen Forschung in der Schweiz bedeutend waren.

Die Bilanz ist positiv

Die Auswertung zeigte, dass ungefähr 40 Prozent der im Bereich Biomedizin tätigen Institutionen krebspezifische Forschungsprojekte durchführen. Zwei Drittel dieser Institutionen weisen Projekte translationaler Natur vor. Ein Vergleich zwischen allen Institutionen im Bereich Biomedizin und den Institutionen mit krebspezifischen Forschungsprojekten ergab, dass der Anteil translationaler Projekte bei Institutionen mit krebspezifischen For-

schungsprojekten überdurchschnittlich hoch ist (Abb. 2). Die Analyse der relevanten Strukturen und Forschungsnetzwerke belegte zudem, dass die akademischen und klinischen Institutionen bereits Anpassungen vorgenommen haben, um den Wissenstransfer zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu fördern.

Wichtig für diese positive Entwicklung sind Netzwerk-Initiativen und virtuelle Zentren wie die «Swiss Personalized Health Network» (SPHN) Initiative, oder auf regionaler Ebene das Swiss Cancer Center Léman, das Cancer Research Center in Zürich oder das Basel Breast Consortium (siehe Kasten «Netzwerke und Strukturen zur Förderung der translationalen Forschung»). Zudem wurden auf Seiten des Schweizerischen Nationalfonds und des Staatssekretariats für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) verschiedene Strukturen geschaffen wie beispielsweise Clinical Trial Units (CTUs), die Swiss Clinical Trial Organization (SCTO) und ein Spezialförderprogramm für «Investigator Initiated Clinical Trials». Diese Strukturen hatten zum Ziel, die Rahmenbedingungen für klinische Forschung zu verbessern und die Qualität klinischer Studien in der Schweiz zu steigern.

Meinungsbildung am Experten-Workshop

Die Ergebnisse zu Forschungsaktivitäten und Rahmenbedingungen präsentierten evalueSCIENCE und die KFS an einem Workshop Expertinnen und Experten aus der ganzen Schweiz (Tab. 1). Die Teilnehmenden legten ihre Sicht auf die translationale Forschung im Bereich Krebs in der Schweiz dar, diskutierten Verbesserungsmöglichkeiten und erarbeiteten Empfehlungen zur Weiterentwicklung.

Die Expertinnen und Experten waren sich einig, dass sich die Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung in den letzten Jahren deutlich ver-

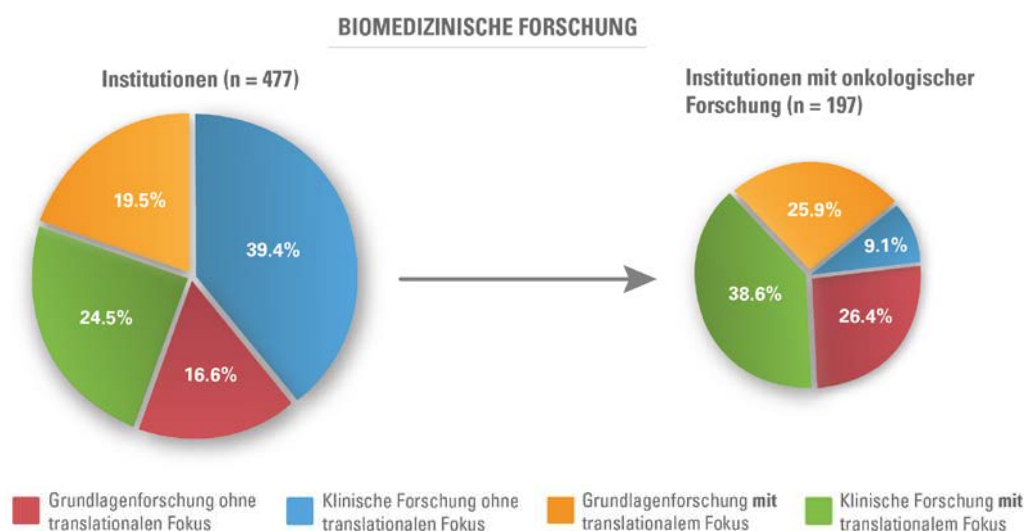


Abb. 2
Vergleich zwischen allen biomedizinischen Forschungsinstitutionen (grosser Kreis) und den Institutionen mit krebspezifischen Forschungsprojekten (kleiner Kreis): Prozentualer Anteil der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung mit und ohne spezifische translationale Ausrichtung.

Netzwerke und Strukturen zur Förderung der translationalen Forschung

- Aus dem Nationalen Forschungsschwerpunkt (NFS) «NCCR Molecular Oncology – From Basic Research to Therapeutic Approaches» (2001-2013) ist das Swiss Cancer Centre Léman (SCCL) hervorgegangen. Das SCCL bringt verschiedene Institutionen wie beispielsweise die Universitätsspitäler Lausanne (CHUV) und Genf (HUG), die Universität Lausanne, die Universität Genf und die Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne (EPFL) zusammen.
- Am Standort Zürich wurde das Cancer Research Center (CRC) gebildet. Das CRC ist ein Zentrum für patientennahe Krebsforschung und bündelt Krebsforschungsaktivitäten der Universität und des Unispitals Zürich, des Universitäts-Kinderspitals, der Universitätsklinik Balgrist und der ETH Zürich.
- Das Basel Breast Consortium (BBC) will die krebspezifische Zusammenarbeit von Forschung und Klinik auf dem Gebiet der Brustchirurgie weiter vorantreiben. Das BBC profitiert von einer engen Kooperation von Grundlagen-Forschungsgruppen im Labor, der Universitätsklinik Basel und der medizinischen Fakultät Basel.

bessert hat, auch dank besseren strukturellen Gegebenheiten und international renommierten Forschergruppen mit entsprechend erfolgreicher Akquirierung von Fördermitteln. Selbstverständlich könne – so der allgemeine Tenor – die Lücke noch weiter geschlossen werden. Die Hauptproblematik identifizierten die Teilnehmenden bei der Ermöglichung von Karrieren an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung. Konkret forderten die Expertinnen und Experten, dass:

- auf Seiten der klinischen Forschung der Fokus auf «Early Phase Trials» und «Investigator-initiated Research» gelegt wird.
- Anstellungsbedingungen und Karrierewege für Forschende an den Schnittstellen verbessert werden.
- Kliniken Freiräume und Anreizstrukturen schaffen, beispielsweise indem explizit freie Zeit für Forschung eingeräumt wird und Karriereperspektiven erarbeitet werden.
- internationale Kollaborationen und der Austausch zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung weiter gefördert werden, beispielsweise im Rahmen

Tab. 1. Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Workshop

Name	Organisation
Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein	Klinik für medizinische Onkologie, Inselspital Bern
Prof. Dr. med. Aurel Perren	Institut für Pathologie, Universität Bern
Prof. Dr. Martin Pruschy	Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. med. Jürg Schwaller	Département Biomedizin, Universitätsspital Basel
Prof. Dr. med. Cristiana Sessa	Unità tumori ginecologici, Istituto oncologico della Svizzera italiana, Bellinzona
Prof. Dr. Lukas Sommer	Anatomisches Institut, Universität Zürich
Prof. Dr. med. Daniel Speiser	Département d'oncologie fondamentale, Université de Lausanne
Prof. Dr. med. Jean-Philippe Theurillat	Functional Cancer Genomics, Institute of Oncology Research IOR, Bellinzona
Prof. Dr. med. Alfred Zippelius	Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel
Dr. Rolf Marti	Stiftung Krebsforschung Schweiz / Krebsliga Schweiz, Bern
Dr. Peggy Janich	Stiftung Krebsforschung Schweiz / Krebsliga Schweiz, Bern
Mathis Brauchbar	evaluateSCIENCE AG, Zürich
Dr. Dominik Steiger	evaluateSCIENCE AG, Zürich

von universitären Forschungsschwerpunkten wie das Cancer Research Center in Zürich oder das Swiss Cancer Centre Léman.

- eine verbesserte Koordination mit der Industrie angestrebt wird und dass Innosuisse – die Schweizerische Agentur für Innovationsförderung (ehemals Kommission für Technologie und Innovation KTI) – in diese Bestrebungen besser eingebunden wird.

Beispiele laufender Initiativen zur Förderung des klinischen Nachwuchses

- **«Young Investigators Initiative»:** Mit dieser Initiative will die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) dem zahlenmässigen Rückgang bei den klinischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern entgegenwirken und eine solide, immer grösser werdende Basis gut ausgebildeter klinischer Forschenden schaffen.
- **Roadmap 2016-2021 zur Nachwuchsförderung in der klinischen Forschung:** Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie Massnahmen zur Förderung des klinischen Nachwuchses formuliert. Die Roadmap 2016-2021 soll bestehende Lücken in der Ausbildung klinischer Forscherinnen und Forscher schliessen und den Weg für bessere Karrieremöglichkeiten ebnen.
- **«Protected Research Time for Clinicians»:** Der Schweizerische Nationalfonds (SNF) will mit dieser Initiative jüngeren, aktiven Klinikern ermöglichen, mindestens 30 Prozent ihrer Arbeitszeit vom SNF unterstützten Forschungsprojekten zu widmen.
- **«Nachwuchs in klinischer Forschung»:** Dieses Programm der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner Stiftung ermöglicht jungen interessierten Ärztinnen und Ärzten eine erste Forschungserfahrung. Finanziert werden «protected research time» und «project grants».
- **«Nationales MD-PhD-Programm»:** Die SAMW vergibt gemeinsam mit dem SNF, unter Mithilfe privater Stiftungen und in Zusammenarbeit mit der Swiss School of Public Health, jährliche Stipendien. Ziel ist es, forschungsinteressierten Ärztinnen und Ärzten ein Doktoratsstudium zu ermöglichen, mit dem sie das Rüstzeug für eine Laufbahn als Kliniker und Wissenschaftler erwerben.

Schlussfolgerung

Translationale Forschung im Bereich Krebs ist in der Schweiz stark verankert. Überdurchschnittlich viele Forschungsinstitutionen im Bereich Krebs bearbeiten Projekte translationaler Natur. Durch verschiedene regionale, nationale und internationale Initiativen bilden sich zunehmend multidisziplinäre Zentren, Netzwerke und Cluster. Diese Verdichtung wird in den kommenden Jahren voraussichtlich weiter zunehmen und sich positiv auf die Entwicklung der translationalen Forschung in der Schweiz auswirken. Aus diesen Gründen scheinen neue Programme zur Förderung der translationalen Krebsforschung derzeit nicht notwendig. Handlungsbedarf sahen die involvierten Expertinnen und Experten bei der Nachwuchsförderung im Bereich der klinischen Forschung. Es bleibt abzuwarten, ob die bereits lancierten Initiativen diesbezüglich Wirkung zeigen (siehe Kasten «Beispiele laufender Initiativen zur Förderung des klinischen Nachwuchses»).

Referenzen

1. Nationale Strategie gegen Krebs 2014 – 2017. Verfügbar unter: www.nsk-krebsstrategie.ch --> Alle Dokumente.
2. Bodenmüller K. Programmforschung: Förderung translationaler und klinischer Forschung. In: Krebsforschung in der Schweiz, S. 42-43, 2011.
3. Steiger D, Brauchbar M. Translationale Forschung im Bereich Krebs: Status und Perspektiven in der Schweiz. 2017.
4. Steiger D, et al. Biomedizinische Forschung in der Schweiz: Eine Bestandesaufnahme. Schweizerischer Wissenschafts- und Innovationsrat, Bern. 2015.
5. Weder H. Evaluation of the Swiss Cancer League and of the Swiss Cancer Research Foundation. 2012/2013. Verfügbar unter: www.krebsliga.ch --> Forschung --> Forschungsförderung.

*Alexandra Uster, MSc ETH, Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Krebsliga Schweiz, alexandra.uster@krebsliga.ch*

*Dr. Peggy Janich, Leiterin Forschungsförderung,
Krebsliga Schweiz, peggy.janich@krebsliga.ch*

*Dr. Rolf Marti, Leiter Forschung, Innovation & Entwicklung,
Krebsliga Schweiz, rolf.marti@krebsliga.ch*

Das Q-Label steht für Qualität in der Brustkrebs-Behandlung



**Qualitätslabel
der Krebsliga Schweiz
und der Schweizerischen
Gesellschaft für Senologie**

Das Q-Label wurde von der Krebsliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie (SGS) ins Leben gerufen, um die Qualität der Behandlung und Betreuung von Frauen und Männern mit Brustkrebs zu fördern.

Das Q-Label bietet Brustkrebsbetroffenen eine Orientierungshilfe. Es garantiert, dass ein Brustzentrum wichtige Anforderungen bei der Behandlung und Betreuung erfüllt und regelmässig von unabhängigen Expertinnen und Experten geprüft wird.

Welche Anforderungen erfüllen zertifizierte Brustzentren?

Das Q-Label schafft Transparenz: Um das Q-Label-Zertifikat zu erlangen, muss ein Brustzentrum rund 100 Qualitätskriterien erfüllen. Wichtige Bedingungen sind beispielsweise:

- Die Therapiemöglichkeiten werden – am sogenannten Tumorboard – mit Expertinnen und Experten aus unterschiedlichen Fachrichtungen diskutiert.
- Patientinnen und Patienten treffen gemeinsam mit der Ärztin oder dem Arzt die Therapieentscheidung.
- Eine Breast Care Nurse begleitet die Betroffenen durch den gesamten Behandlungsablauf und ist Ansprech- und Bezugsperson bei Fragen und Problemen.
- Es besteht ein breites Betreuungsangebot, das auch Bereiche wie Psychoonkologie, Physiotherapie und Palliative Care abdeckt.
- Die Nachsorge nach Abschluss der Krebstherapie ist geregelt.
- Zertifizierte Brustzentren behandeln pro Jahr mindestens 125 Brustkrebsbetroffene. Dies garantiert, dass er-

fahrende Fachpersonen die Therapien und Operationen durchführen und verringert das Risiko für vermeidbare Komplikationen.

- Ärztinnen und Ärzte behandeln leitliniengerecht nach neustem wissenschaftlichen Stand.
- Die Brustzentren forschen und nehmen an klinischen Studien teil.

Die Krebsliga hilft, ein kompetentes Brustzentrum zu finden

Eine Liste aller zertifizierter Brustzentren und weitere Informationen zum Q-Label finden Sie auf der Website der Krebsliga Schweiz: www.krebsliga.ch/q-label

Neben dem Q-Label gibt es weitere Organisationen wie die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Europäische Brustkrebsvereinigung (EUSOMA), die anhand von vergleichbaren Anforderungen Zertifikate ausstellen. Auch die Liste der Spitäler mit diesen Zertifikaten sind auf der Webseite der Krebsliga aufgeführt.

Brustzentren ohne Label können die definierten Qualitätskriterien bei der Behandlung und Betreuung ebenfalls erfüllen. Eine Garantie dafür gibt es allerdings nicht, da keine Überprüfung durch unabhängige Expertinnen und Experten stattfindet.

Kontakt:

Geschäftsstelle Q-Label
Krebsliga Schweiz
www.krebsliga.ch/q-label
q-label@krebsliga.ch

«Let's talk access» – Eine europäische Koalition prangert die wichtigsten Probleme im Zusammenhang mit dem Zugang zu Krebsbehandlungen an

Dr. sc. oec. Dimitri Kohler, Wissenschaftlicher Mitarbeiter Kosten & Vergütung

Im Jahr 2016 trafen sich auf Initiative der Association of European Cancer Leagues (ECL) Vertreterinnen und Vertreter von Krebsligen und nationalen Krebsgesellschaften, darunter auch die Krebsliga Schweiz, um Hindernisse beim gleichberechtigten Zugang aller Patientinnen und Patienten zu Krebsbehandlungen anzugehen. Aus dieser Arbeit ging die «ECL Access to Medicine Task Force» hervor, die in einem Bericht vier gemeinsame Herausforderungen für die europäischen Länder herausgearbeitet hat [1]. Darüber hinaus liefert dieses Dokument ein paar Gedankenanstösse zur Minderung dieser Probleme. Das Dokument wurde dem Europäischen Parlament im Oktober 2018 vorgestellt.

Krebsbehandlungen haben in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte verzeichnet und vielen Krebspatientinnen und -patienten neue Hoffnung gegeben. Dieser erfreulichen Entwicklung stehen jedoch neue Herausforderungen gegenüber, vor denen die Gesundheitssysteme in den europäischen Ländern stehen. Die «ECL Access to Medicine Task Force» hat vier wesentliche Probleme festgestellt, die den Zugang zu Krebsmedikamenten behindern können: regionale Unterschiede, hohe Arzneimittelkosten, Probleme im Zusammenhang mit der Regulierung und den Gesundheitssystemen und schliesslich die Innovationsmodelle von Pharmaunternehmen. Diese Hindernisse sowie einige Gedankenanstösse an die Adresse der Regierungen werden im Folgenden kurz skizziert.

Regionale Unterschiede

In ihrem Bericht identifiziert die *Task Force* mehrere Ursachen für regionale Unterschiede zwischen den Ländern. Auf der einen Seite können die «Out-of-Pocket»-Ausga-

ben (also diejenigen, die von den Patientinnen und Patienten selbst bezahlt werden müssen) erheblich variieren. In einigen Situationen sind Behandlungen entweder gar nicht verfügbar oder müssen vollständig von der Patientin bzw. dem Patienten getragen werden, was den Zugang

LET'S TALK ACCESS!

LAUNCH OF ECL WHITE PAPER ON TACKLING CHALLENGES IN ACCESS TO MEDICINES FOR ALL CANCER PATIENTS IN EUROPE

10 October 2018, 08:30-10:30, European Parliament, Room 6Q1
Hosted by José Inácio Faria (EPP, PT)

08:30 - 08:40	Welcomes & Opening Remarks by MEP Faria
08:40 - 09:00	Disparities in Availability of Cancer Treatments Linda Aagaard Thomsen, Danish Cancer Society Interventions: MEP Tomáš Zdechovský (EPP, CZ) Alexander Roediger, MSD, EFPIA Oncology Platform
09:00 - 09:20	High Prices of Medicines Dimitri Kohler, Swiss Cancer League Interventions: TBC Annela Santos, Health Action International (HAI)
09:20 - 09:40	Regulatory and Systemic Issues Eveline Scheres, Dutch Cancer Society Interventions: Jo De Cock, RIZIV-INAMI Kaisa Immonen, European Patients' Forum (EPF)
09:40 - 10:00	Flawed Innovation Models Ward Rommel, Kom op tegen Kanker Intervention: MEP Lieve Wierinck (ALDE, BE) Thiru Balasubramaniam, Knowledge Ecology International (KEI)
10:00 - 10:25	Multi-Stakeholder discussion
10:25 - 10:30	Wrap up & Outlook by MEP Faria

ECL
Association of European Cancer Leagues

Krebsliga
Kräfterns Bekämpelse

Irish cancer society

DUTCH CANCER SOCIETY

Kom op tegen Kanker

cancer.eu
MEPsAgainstCancer.eu

@MAC_MEPS
@cancerleagues

#LetsTalkAccess

erheblich einschränkt [2]. Auf der anderen Seite gelangen durch den internationalen Handel über Parallelimporte Arzneimittel aus Ländern mit relativ niedrigen Preisen in Länder mit relativ hohen Preisen. Dieser Mechanismus führt zu Engpässen, die der einheimischen Bevölkerung in diesen Ländern den Zugang zu diesen Behandlungen erschwert [3]. Schliesslich sorgen auch die Strategien der Pharmaunternehmen bei der Markteinführung für einen ungleichen Zugang zwischen den Ländern. Diese maximieren nämlich ihre Gewinne, indem sie ihre Produkte zuerst in Ländern mit hohen Preisen vermarkten. Da die Verhandlungen der nationalen Preise auf internationalen Vergleichen basieren (Prinzip des «internationalen Referenzpreises» bzw. *international reference pricing*), sind die verwendeten Referenzpreise stets höher und drücken die Preise nach oben. Diese Strategie bewirkt eine Verringerung der Verfügbarkeit bestimmter Arzneimittel in den billigeren Ländern. Innerhalb eines Landes sind Unterschiede in der Verfügbarkeit von Behandlungen hauptsächlich auf die Verteilung der Bevölkerung und der Ärztinnen und Ärzte zurückzuführen, die sich in der Regel in Regionen mit hoher Bevölkerungsdichte konzentrieren.

Die von der *Task Force* identifizierten Gedankenansätze richten sich hauptsächlich auf die Entwicklung von Netzwerken zur Zusammenarbeit und zum Informationsaustausch, insbesondere die Schaffung von Exzellenzzentren, um die besten Behandlungsmethoden zu identifizieren und diese innerhalb des Versorgungsnetzes zu fördern. Ein besserer Informationsaustausch über verfügbare Arzneimittelbestände und eine strengere Regulierung von Parallelimporten würde dazu beitragen, die Lieferengpässe in Niedrigpreisländern zu verringern. Schliesslich sollten auch die internationalen Strategien von Pharmaunternehmen im Zusammenhang mit der Vermarktung ihrer Produkte in verschiedenen Märkten geregelt werden, um einen schnellen und einheitlichen Zugang zu neuen Behandlungen zu gewährleisten.

Die Preisexplosion bei den Arzneimitteln

Der explosionsartige Anstieg der Preise für Krebsmedikamente ist beispiellos. Dieser Trend hängt insbesondere mit der mangelnden Transparenz des Preisbildungsprozesses zusammen. Diese Intransparenz spiegelt sich auch in den Kosten für Forschung und Entwicklung wider, die tatsächlich von der Pharmaindustrie getragen werden, obwohl deren Höhe von dieser wiederum als Argument zur Rechtfertigung der hohen Preise ihrer Präparate ins Feld geführt wird. Regierungen haben jedoch keinen freien Zugang zu diesen Informationen. Diese Informationsasymmetrie schwächt die Position der Regierungsbehörden in den Verhandlungen. Die derzeitigen Preise beschränken den Zugang der Patientinnen und Patienten zu vielversprechenden neuen Behandlungen und gefähr-

den die Überlebensfähigkeit der Gesundheitssysteme in den europäischen Ländern.

Die «*ECL Access to Medicine Task Force*» geht zudem davon aus, dass die nicht systematische Verwendung von Generika zu einem Anstieg der Ausgaben für Krebsbehandlungen beiträgt [4]. Darüber hinaus ist dieser Markt zuweilen durch eine begrenzte Anzahl von Wettbewerbern gekennzeichnet, was das Potenzial für Preissenkungen begrenzt. Schliesslich werden für diese Art von Präparaten unerklärbare Preisschwankungen von Land zu Land beobachtet. Dies gilt insbesondere für Omeprazol (ein Protonenpumpenhemmer), das in der Schweiz 30-mal teurer war als in Grossbritannien [5].

Um diesen Fehlentwicklungen entgegenzuwirken, werden die Regierungen dazu ermutigt, mehr Transparenz bei den Verhandlungen der Arzneimittelpreise zu fördern, insbesondere wenn es um die realen Kosten geht, die von den Pharmaunternehmen getragen werden. Öffentliche Gelder, die in die Entwicklung eines Arzneimittels fliessen, müssen ebenfalls erfasst werden, damit die Bürgerinnen und Bürger nicht zweimal für deren Entwicklung zur Kasse gebeten werden. Diese Beträge können nämlich auch bei den Preisverhandlungen als Ausgaben für Forschung und Entwicklung angeführt werden (z.B. der Aufkauf eines Start-ups, das teilweise aus öffentlichen Mitteln finanziert wird). Schliesslich sollte auch die Verwendung von Generika bei Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten gefördert werden, insbesondere durch bessere Informationen über die Sicherheit und das Einsparpotenzial dieser Art von Anwendungen. Auch würde die Förderung des Wettbewerbs auf diesem Markt zu niedrigeren Preisen beitragen [6].

Probleme im Zusammenhang mit der Regulierung und den Gesundheitssystemen

Die Prozesse der Zulassung von Arzneimitteln und Medizintechnik-Folgenabschätzung (Health Technology Assessment, HTA) sind abhängig von Daten, die von Pharmaunternehmen zur Verfügung gestellt werden [7, 8]. Die *Task Force* stellt eine gewisse Intransparenz dieser Daten und Prozesse fest, die jedoch die Grundlage der Regierungsentscheidungen bei den Arzneimittelzulassungen bilden. Deshalb erscheinen manche Behandlungen wirksamer, als sie es später in der Anwendung durch Patientinnen und Patienten tatsächlich sind. Dementsprechend kann der erzielte Preis höher sein als der Nutzen. Diese Informationsasymmetrie bringt den Regierungen erhebliche Nachteile bei den Verhandlungen, da sie im Gegensatz zu den Pharmaunternehmen nur begrenzten Zugang zu den Daten haben. Dies gilt auch im Zusammenhang mit den Vermarktungsstrategien der Pharmaunternehmen, die ihre Gewinne maximieren, indem sie die Praxis der internationalen Referenzpreise ausnutzen [9]. Schliess-

lich wurden auch diverse Mängel bei den Kriterien für die Vergütung von Arzneimitteln und bisweilen erhebliche Verzögerungen bei Entscheiden im Zusammenhang mit diesen Vergütungen festgestellt.

Um diese Probleme zu verringern, ermutigt die *Task Force* die Regierungsinstitutionen, Netzwerke für eine verstärkte Zusammenarbeit und einen besseren Informationsfluss während der Zulassungsverfahren zu entwickeln sowie HTAs auf der Grundlage grösserer und sich auf gesundheitliche Endpunkte (*overall survival, quality of life, etc.*) stützender Stichproben bereitzustellen. Diese Netzwerke würden – ebenso wie die für gemeinsame Preisverhandlungen entwickelten Initiativen (BENELUXA und Valletta-Erklärung) – eine faire Preisbildung fördern.

Umstrittene Innovationsmodelle

Während in den letzten Jahren einige neue bahnbrechende Krebsbehandlungen in Erscheinung getreten sind, gilt dies nicht für alle neuen Medikamente auf dem Markt. Es zeichnet sich eine Tendenz zur Entwicklung von «*me too-Medikamenten*» (Nachahmerpräparaten) ab. Letztere haben den Vorteil, eine gute Wirtschaftlichkeit sowohl für das Pharmaunternehmen als auch für seine Aktionäre zu gewährleisten und gleichzeitig die mit der Entwicklung bahnbrechender Medikamente verbundenen Risiken erheblich zu begrenzen [10]. Jüngste Analysen zeigen, dass die Vorteile einiger neuer Medikamente im Hinblick auf die Erhöhung der Lebenserwartung minimal sind. Darüber hinaus berücksichtigen diese Studien im Allgemeinen keine Veränderungen der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten, die sich diesen Behandlungen unterziehen [10, 11]. Durch die Entwicklung der personalisierten Medizin gestalten sich wissenschaftliche Entdeckungen ausserdem komplexer. Die geringe Anzahl von Patientinnen und Patienten und die Problematik der Datenerfassung machen es schwierig, wissenschaftliche Evidenz zu formulieren.

Um die Entwicklung innovativer Behandlungsmethoden zu fördern, empfiehlt die Task Force, öffentliche Investitionen als Anreize zu nutzen. Diese sollten die Forschung leiten und bahnbrechende Entdeckungen in Bereichen fördern, in denen therapeutische Bedürfnisse noch nicht gedeckt sind. Zuguterletzt würden voraussichtlich transnationale Kooperationsmodelle eine breiter abgestützte Bewertung spezifischer Therapien im Zusammenhang mit personalisierter Medizin ermöglichen.

Diese Schlussfolgerungen wurden dem Europäischen Parlament am 10. Oktober 2018 vorgestellt. Sie sollen für verschiedene Regierungsinstitutionen in Europa als Diskussionsgrundlage dienen. Diese werden sich auf dieses Dokument stützen können, das das Ergebnis einer globalen Reflexion über die gemeinsamen Probleme im Zusammenhang mit dem Zugang zu Medikamenten in Europa ist.

Literatur

1. Association of the European Cancer Leagues. Let's Talk Access: ECL White Paper on tackling challenges in equal access to medicines for all cancer patients in Europe. Brussels, 2018.
2. Kandolf SL, et al. More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments. *Eur J Cancer* 75: 313-322, 2017.
3. De Weerd E, et al. Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. *Regul Toxicol Pharmacol* 71: 251-258, 2015.
4. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: Role of Functioning Competitive Markets. <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
5. Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q* 95: 554-601, 2017.
6. Chintan VD, Hartzema A, Kesselheim AS. Prices of Generic Drugs Associated with Numbers of Manufacturers. *N Engl J Med* 377: 2597-2598, 2017.
7. Donia M, et al. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer* 74: 89-95, 2017.
8. Mitchell AP, et al. Clinical trial participants with metastatic renal cell carcinoma differ from patients treated in real world practice. *J Oncol Pract* 11: 491-497, 2015.
9. European Commission. Innovative Payment Models for High-Cost Innovative Medicines. https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdir/opinion_innovative_medicines_en.pdf
10. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics – The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg* 140: 1225-1236, 2014.
11. Davis C, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359: j4530, 2017. doi: 10.1136/bmj.j4530.

Dr. sc. oec. Dimitri Kohler
Wissenschaftlicher Mitarbeiter Kosten & Vergütung
dimitri.kohler@krebsliga.ch

«Let's talk access»; une coalition européenne épingle les principaux dysfonctionnements liés à l'accès aux traitements contre le cancer

Dr. sc. oec. Dimitri Kohler, collaborateur scientifique coûts et remboursements

En 2016, l'association des « European Cancer Leagues » (ECL) a regroupé des représentants de ligues et sociétés nationales contre le cancer, dont la Ligue suisse contre le cancer, dans le but de lutter contre les obstacles à l'égalité d'accès pour tous aux traitements contre le cancer. Ce travail a donné naissance à l'« *ECL Access to medicine Task force* » qui a identifié quatre défis communs aux pays d'Europe dans un rapport [1]. Ce document fournit également quelques pistes de réflexion pour atténuer ces problèmes. Il a été l'objet d'une présentation au Parlement Européen en octobre 2018.

Les traitements contre le cancer ont considérablement progressé ces dernières années permettant ainsi de redonner espoir à beaucoup de patients atteints du cancer. Ce constat réjouissant est cependant contrasté par de nouveaux défis qui se présentent aux systèmes de santé dans les pays d'Europe. L'« *ECL Access to medicine Task force* » a notamment identifié quatre principaux dysfonctionnements communs susceptibles de limiter l'accès aux médicaments contre le cancer: les disparités régionales, les coûts élevés des médicaments, les problèmes liés à la réglementation et aux systèmes de santé et enfin les modèles d'innovation des entreprises pharmaceutiques. Ces obstacles ainsi que des pistes de réflexion destinées aux gouvernements sont résumés brièvement ci-dessous.

Les disparités régionales

Dans son rapport, la *Task Force* identifie plusieurs causes de disparités régionales entre les pays. D'une part, les dépenses «out-of-pocket» (celles payées directement de la poche des patients) peuvent varier sensiblement. Dans certaines situations, des traitements ne sont soit pas dis-

ponibles ou alors totalement à la charge du patient, limitant ainsi considérablement son accès [2]. D'autre part, le commerce international, au travers des importations parallèles, draine des médicaments des pays relativement bon marché vers les pays plus chers. Ce mécanisme est

LET'S TALK ACCESS!

LAUNCH OF ECL WHITE PAPER ON TACKLING CHALLENGES IN ACCESS TO MEDICINES FOR ALL CANCER PATIENTS IN EUROPE

10 October 2018, 08:30-10:30, European Parliament, Room 6Q1
Hosted by José Inácio Faria (EPP, PT)

08:30 - 08:40	Welcomes & Opening Remarks by MEP Faria
08:40 - 09:00	Disparities in Availability of Cancer Treatments Linda Aagaard Thomsen, Danish Cancer Society Interventions: MEP Tomáš Zdechovský (EPP, CZ) Alexander Roediger, MSD, EFPIA Oncology Platform
09:00 - 09:20	High Prices of Medicines Dimitri Kohler, Swiss Cancer League Interventions: TBC Annela Santos, Health Action International (HAI)
09:20 - 09:40	Regulatory and Systemic Issues Eveline Scheres, Dutch Cancer Society Interventions: Jo De Cock, RIZIV-INAMI Kaisa Immonen, European Patients' Forum (EPF)
09:40 - 10:00	Flawed Innovation Models Ward Rommel, Kom op tegen Kanker Intervention: MEP Lieve Wierinck (ALDE, BE) Thiru Balasubramaniam, Knowledge Ecology International (KEI)
10:00 - 10:25	Multi-Stakeholder discussion
10:25 - 10:30	Wrap up & Outlook by MEP Faria

à l'origine de ruptures de stocks qui compliquent l'accès à ces traitements par la population domestique dans ces pays [3]. Enfin, les stratégies des firmes pharmaceutiques liées à la mise sur le marché des médicaments créent également des inégalités d'accès entre les pays. En effet, elles maximisent leurs profits en commercialisant en premier leurs produits dans les pays où les prix sont élevés. Dans la mesure où les négociations des prix nationaux se basent sur des comparaisons internationales (principe des «prix de référence internationaux» ou *international reference pricing*), les prix de référence utilisés seront donc plus élevés et tireront les prix vers le haut. Cette stratégie repousse ainsi la disponibilité de certains médicaments dans les pays moins chers. Au sein d'un même pays, les différences de disponibilité des traitements sont essentiellement dues à la répartition de la population et des médecins qui sont généralement concentrés dans des régions à une forte densité démographique.

Les pistes de réflexion identifiées par la *Task Force* s'articulent principalement autour du développement de réseaux de coopération et de partage de l'information, notamment la création de centres d'excellences pour identifier les meilleurs traitements et les promouvoir au sein du réseau de soins. Un meilleur partage de l'information liée aux stocks disponibles de médicaments et un encadrement plus strict des importations parallèles contribueraient à réduire les situations de pénurie dans les pays à bas coûts. Enfin, les stratégies internationales des entreprises pharmaceutiques liées à la commercialisation de leurs produits sur les différents marchés devraient également être réglementées dans le but de garantir un accès rapide et uniforme aux nouveaux traitements.

L'explosion des prix des médicaments

La croissance des prix des médicaments contre le cancer a connu une explosion sans précédent. Cette tendance est notamment liée au manque de transparence dans le processus de fixation des prix. Cette opacité se retrouve également au niveau des coûts de R&D (recherche et développement) réellement supportés par l'industrie pharmaceutique alors même que ces dernières avancent l'argument des coûts de R&D importants pour justifier les prix élevés de leurs préparations. Il est cependant impossible aux gouvernements d'avoir un accès libre à ces données. Cette asymétrie d'information affaiblit la position des instances gouvernementales lors des négociations. Les prix actuellement pratiqués limitent l'accès des patients aux nouveaux traitements prometteurs et menacent la durabilité des systèmes de santé dans les pays d'Europe.

Le document de l'«*ECL Access to medicine Task force*» considère également que l'utilisation non-systématique de médicaments génériques contribue à l'augmentation des dépenses liées aux traitements contre le cancer [4]. De

plus, ce marché est parfois caractérisé par un nombre limité de concurrents, limitant ainsi le potentiel de réduction des prix. Enfin, des variations de prix inexplicables sont observées d'un pays à l'autre pour ce type de préparations. C'est notamment le cas de l'Omeprazol (un inhibiteur de la pompe à proton) dont le prix était 30 fois plus élevé en Suisse qu'en Grande Bretagne [5].

Afin de lutter contre ces dysfonctionnements, les gouvernements sont encouragés à promouvoir une plus grande transparence lors des négociations du prix des médicaments, notamment au niveau des coûts réels supportés par les entreprises pharmaceutiques. Les montants publics investis dans le développement d'un médicament doivent également être mesurés afin que les citoyens ne payent pas son développement deux fois. En effet, ces montants sont également susceptibles de figurer comme dépenses R&D lors des négociations de prix (p.ex. rachat d'une start-up financée en partie par des fonds publics). Enfin, l'utilisation des médicaments génériques doit être encouragée auprès des médecins et des patients notamment par une meilleure information sur la sécurité et sur le potentiel d'économie de ce type de prescription. Une stimulation de la concurrence sur ce marché contribuerait également à des prix plus bas [6].

Problèmes liés à la réglementation et aux systèmes de santé

Les processus d'autorisations de mise sur le marché (AMM) et ceux liés au «Health Technology Assessment» (HTA) sont dépendants des données fournies par les entreprises pharmaceutiques [7, 8]. La *Task Force* relève une certaine opacité dans ces données et ces processus qui sont pourtant à l'origine des décisions gouvernementales concernant les AMM. Certains traitements peuvent alors paraître plus efficaces qu'ils ne le seront sur les patients qui y auront recours. Le prix obtenu est alors susceptible d'être supérieur au bénéfice apporté. Cette asymétrie d'information désavantage considérablement les gouvernements lors des négociations puisqu'ils n'ont qu'un accès limité aux données contrairement aux entreprises pharmaceutiques. Ce constat prévaut également dans le cadre des stratégies de commercialisation des firmes pharmaceutiques qui maximiseront leurs revenus en tirant profit de la pratique des prix de référence internationaux [9]. Enfin, certaines lacunes au niveau des critères de remboursement des médicaments et des délais parfois importants dans les décisions liées à ces remboursements ont également été relevés.

Pour limiter ces problèmes, la *Task Force* encourage les institutions gouvernementales à développer des réseaux permettant une collaboration accrue ainsi qu'une meilleure circulation de l'information lors des processus d'AMM et pour permettre d'obtenir des HTA basés sur de plus grands échantillons et qui s'appuient sur des critères

d'efficacité finaux (*overall survival, quality of life, etc.*). Ces réseaux favoriseraient l'obtention de prix équitables, tout comme les initiatives développées pour mettre en place des négociations de prix conjointes (BENELUXA et Valletta Declaration).

Des modèles d'innovation controversés

Si certains nouveaux traitements contre le cancer se sont révélés révolutionnaires au cours des dernières années, ce n'est pas le cas de tous les nouveaux médicaments mis sur le marché. On observe une tendance au développement de «*me too drugs*» (médicaments d'imitation). Ces derniers ont l'avantage d'assurer une bonne rentabilité à l'entreprise pharmaceutique ainsi qu'à ses actionnaires tout en limitant considérablement les risques inhérents au développement de médicaments plus révolutionnaires [10]. De récentes analyses montrent que les bénéfices apportés par certains nouveaux médicaments en termes de gains d'espérance de vie sont marginaux. De plus, ces études ne prennent généralement pas en considération l'évolution de la qualité de vie des patients soumis à ces traitements [10, 11]. Le développement de la médecine personnalisée complexifie également les découvertes scientifiques. Le nombre restreint de patients et la difficulté inhérente à la récolte de données complique la formulation d'évidences scientifiques.

Afin d'encourager le développement de traitements innovants, la *Task Force* recommande d'utiliser les investissements publics comme incitations. Ces derniers doivent orienter la recherche et promouvoir les découvertes innovantes dans les domaines où les besoins thérapeutiques ne sont pas satisfaits. Pour finir, les modèles de coopérations transnationales seraient susceptibles de permettre une évaluation à plus grande échelle des thérapies spécifiques liées à la médecine personnalisée.

Ces conclusions ont fait l'objet d'une présentation au Parlement Européen le 10 octobre 2018. Elles doivent servir de base de discussion aux différentes institutions gouvernementales en Europe. Ces dernières pourront s'appuyer sur

ce document, fruit d'une réflexion globale sur les problèmes communs liés à l'accès aux médicaments en Europe.

Références

1. Association of the European Cancer Leagues. Let's Talk Access: ECL White Paper on tackling challenges in equal access to medicines for all cancer patients in Europe. Brussels, 2018.
2. Kandolf SL, et al. More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments. *Eur J Cancer* 75: 313-322, 2017.
3. De Weerd E, et al. Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. *Regul Toxicol Pharmacol* 71: 251-258, 2015.
4. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: Role of Functioning Competitive Markets. <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
5. Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q* 95: 554-601, 2017.
6. Chintan VD, Hartzema A, Kesselheim AS. Prices of Generic Drugs Associated with Numbers of Manufacturers. *N Engl J Med* 377: 2597-2598, 2017.
7. Donia M, et al. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer* 74: 89-95, 2017.
8. Mitchell AP, et al. Clinical trial participants with metastatic renal cell carcinoma differ from patients treated in real world practice. *J Oncol Pract* 11: 491-497, 2015.
9. European Commission. Innovative Payment Models for High-Cost Innovative Medicines. https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdir/opinion_innovative_medicines_en.pdf
10. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics – The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg* 140: 1225-1236, 2014.
11. Davis C, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359: j4530, 2017. doi: 10.1136/bmj.j4530.

Dr. sc. oec. Dimitri Kohler

Collaborateur scientifique Coûts & Remboursements
dimitri.kohler@krebsliga.ch

Pirmin Schwegler und Bea Heim ausgezeichnet

Die Krebsliga Schweiz würdigt Fussballer Pirmin Schwegler für sein Engagement für krebsbetroffene Kinder und Jugendliche mit dem Anerkennungspreis. Nationalrätin Bea Heim erhält die Krebsmedaille für ihren Einsatz in der Gesundheitspolitik, der auch Krebspatientinnen und Krebspatienten zugutekommt.

Der mit 5000 Franken dotierte Anerkennungspreis geht an Personen und Organisationen, die sich mit herausragenden Projekten für die Verbesserung der Situation von Krebsbetroffenen einsetzen. So wie Pirmin Schwegler. Als Kleinkind an Leukämie erkrankt, erfüllt er sich später seinen Kindheitstraum und wird Profi-Fussballspieler. Diese Bekanntheit nutzt er, um die Öffentlichkeit zum Thema Kinderkrebs zu sensibilisieren. Regelmässig besucht Schwegler kleine Patientinnen und Patienten im Spital auf der Krebsstation, unterstützt Spendenprojekte und mobilisiert für die gute Sache. Für seine Spendenaktion

«Mein Klub – meine Hilfe» etwa nutzte er seine Kontakte aus der Fussballwelt und gemeinsam erreichten sie den stolzen Betrag von 117 803 Franken für krebskranke Kinder und Jugendliche.

Weitere Informationen: www.krebsliga.ch/aner kennungspreis

Die Krebsmedaille würdigt besondere Verdienste auf dem Gebiet der Früherkennung sowie der Bekämpfung der Krebskrankheiten und ihrer Folgen. Sie geht dieses Jahr an SP-Nationalrätin Bea Heim, die Betroffenen auf politischer Ebene Gehör verschafft und unaufhörlich auf den dringenden Handlungsbedarf in der Pflege aufmerksam macht. Heim engagiert sich auch für weitere Anliegen, für die sich die Krebsliga Schweiz stark macht, etwa für bezahlbare Medikamentenpreise.

Weitere Informationen: www.krebsliga.ch/krebsmedaille



Feierliche Preisverleihung (v.l.n.r.): Kathrin Kramis (CEO Krebsliga Schweiz), Pirmin Schwegler (Gewinner Anerkennungspreis), Bea Heim (Gewinnerin Krebsmedaille), Gilbert Züli (Präsident Krebsliga Schweiz).

Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz

Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2019 – 2020
„DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG“ 2019 – 2020
„MAS IN PSYCHOONKOLOGIE“ 2020 – 2022

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig ein dreistufiges Weiterbildungsangebot in der Psychoonkologie an: Certificate of Advanced Studies (CAS) in Grundlagen der Psychoonkologie, Diploma of Advanced Studies (DAS) in Psychoonkologischer Beratung, Master of Advanced Studies (MAS) in Psychoonkologie.

Diese Weiterbildungsangebote beinhalten Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Ziel der Studiengänge ist es, die Teilnehmenden zu befähigen, mit Menschen, die an einer onkologischen Erkrankung leiden, in Kontakt zu treten. Zielgruppen sind Fachpersonen aus der Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Kunsttherapie sowie weitere Fachpersonen aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Weitere Informationen und Anmeldung finden Sie auf der Website der Krebsliga Schweiz:

www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/psychoonkologie/, Kursorganisation: Tel. 031 389 93 27, psychoonkologie@krebsliga.ch

Für den «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2019-2020 und den «DAS in Psychoonkologischer Beratung» 2019-2020 sind Anmeldungen per sofort möglich. Start des CAS und des DAS ab August 2019.

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» EINZEL-WORKSHOPS 2018 - 2019

Einzel-Workshops

13.12.2018 Bern – **Vormittags:** Sarkome, **Nachmittags:** HNO-Tumoren

10.01.2019 Bern – **Ganztags:** Onkologie in der Pädiatrie I

14.02.2019 Bern – **Ganztags:** Psychologische und psychiatrische Diagnostik in der Psychoonkologie I (u.a. Progredienzanxiety)

28.02.2019 Bern – **Vormittags:** Psychologische und psychiatrische Diagnostik in der Psychoonkologie II (u.a. Cancer-related Fatigue)

28.02.2019 Bern – **Nachmittags:** Rechtliche und psychosoziale Aspekte

(Anspruch auf Leistungen von Krankenkassen/IV/Privatversicherungen/Umgang mit BVG/Krebs und Arbeit)

Weitere Einzel-Workshops siehe unter www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/psychoonkologie/

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, Psychoonkologie Kurs, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
psychoonkologie@krebsliga.ch

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Bildungsangebot für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken aus der Onkologie, Radioonkologie, Hämatologie, Inneren Medizin, Allgemeinen Medizin, Chirurgie, onkologischen Gynäkologie und Urologie.

– Nr. 159: 14.-15.03.2019, Olten – Anmeldeschluss 01.02.2019

– Nr. 160: 23.-24.05.2019, Olten – Anmeldeschluss 12.04.2019

– Nr. 161: 07.-08.11.2019, Olten – Anmeldeschluss 27.09.2019

Dieser Kurs ist für den Erwerb des Facharztstitels in Medizinischer Onkologie und Hämatologie obligatorisch. Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/kommunikationstraining/

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Bildungsangebot für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie, sowie die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe anerkennt das Angebot mit 12 Creditpunkten als fachspezifische Kernfortbildung.

– Nr. 607: ca. Ende Nov. 2019, Basel – Anmeldeschluss ca. Ende Okt. 2019

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/kommunikationstraining/

«MIEUX COMMUNIQUER»

Formation continue pour médecins et personnel infirmier en oncologie

Ce cours est destiné à des personnes expérimentées travaillant en oncologie, et souhaitant perfectionner leurs connaissances en techniques de communication.

– No. 238: 28.02.-01.03.2019, Jongny – Clôture des inscriptions 18.01.2019

– No. 239: 19.-20.09.2019, Jongny – Clôture des inscriptions 09.08.2019

Cette formation continue est obligatoire pour l'obtention du titre de spécialiste en oncologie médicale et en hématologie. Des différentes sociétés médicales reconnaissent ce cours et lui octroient des crédits de formation continue.

Information et inscription: Ligue suisse contre le cancer, cours-cst, case postale, 3001 Berne, tél. 031 389 93 27
cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/acces-specialistes/formation-continue/formation-mieux-communiquer/

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Formazione continua per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

Questo corso si rivolge alle persone che lavorano nel campo dell'oncologia e che desiderano perfezionare le loro conoscenze riguardo alle tecniche di comunicazione.

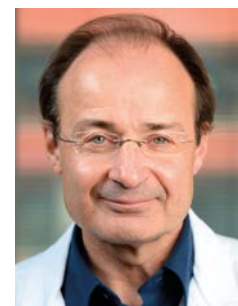
– No. 318: ca. metà novembre 2019 a Lugano o Bellinzona – Scadenza per l'iscrizione ca. metà ottobre 2019

Questa formazione continua è obbligatoria per ottenere il titolo di specialista in oncologia medica ed ematologia. Diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con dei crediti di formazione continua.

Informazioni e iscrizione: Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale, 3001 Berna, Tel. 031 389 93 27
corsi-cst@legacancro.ch, www.legacancro.ch/accesso-per-specialisti/formazione/migliorare-la-comunicazione/

Die akute myeloische Leukämie im Kindes- und Jugendalter

Prof. Dr. med. Nicolas-Xavier von der Weid
Abteilungsleiter pädiatrische Hämatologie-Onkologie
Universitätskinderhospital beider Basel UKBB



Copyright UKBB

Abstract

Die pädiatrische AML ist seltener aber aggressiver als die ALL. Heutzutage können ca. 60% der Patienten geheilt werden. Dieser Erfolg konnte erreicht werden, einerseits durch die Intensivierung der konventionellen Chemotherapie, eine umfassende supportive Therapie und eine sorgfältige Behandlung von Komplikationen und Rezidiven, andererseits durch eine zunehmend individualisierte prognostische Einordnung zum optimalen Einsatz verfügbarer Therapieoptionen.

Epidemiologie

Die akute myeloische Leukämie (AML) gilt allgemein als Erkrankung des älteren Menschen. Bei jungen Leuten unter 20 Jahren hat sie eine Inzidenz von etwa 0,7/100.000/Jahr [1]. Wie bei den Erwachsenen wird zwischen primären und sekundären AML unterschieden. Die primären (oder «de novo») AML sind beim Kind deutlich häufiger und zeigen sich als akutes Krankheitsbild. Sekundäre AML entwickeln sich auf der Basis eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder im Verlauf einer angeborenen (Fanconi Anämie, schwere kongenitale Neutropenie, Shwachman-Diamond Syndrom, Dyskeratosis congenita, u.a.) oder erworbenen aplastischen Anämie. Kinder mit Trisomie 21 haben ein 15-fach erhöhtes Risiko an Leukämie zu erkranken und entwickeln typischerweise ein transientes myeloproliferatives Syndrom als Neugeborene oder später das Vollbild einer AML, i.d.R. an einer akuten megakaryozytischen Leukämie (AMKL-DS) [2].

Therapieinduzierte AML (t-AML) oder MDS (t-MDS) entstehen klassischerweise als Zweitmalignome einige Jahre nach Einsatz gewisser Zytostatika, die bekanntermaßen kanzerogen wirken, insbesondere Anthrazykline und Epipodophyllotoxine (FAB M4 oder M5 Morphologie, typischerweise mit MLL-Rearrangement 11q23), Alkylantien (häufig mit Monosomie 7 oder Deletion 5q-) oder nach Radiotherapie.

Pathologie

Bei der AML kommt es in frühen Progenitoren der Myelopoese oder in hämatopoetischen Stammzellen zur ma-

lignen Entartung. Zum Auftreten der offenen Leukämie sind wahrscheinlich mindestens zwei genetische Ereignisse in einem Zellklon erforderlich, die auch in größerem zeitlichem Abstand auftreten können [3]. Zudem spielen weitere Faktoren wie vulnerable Phasen der Immunentwicklung oder Veränderungen des Knochenmark-Mikroenvirons eine Rolle [4]. Es gilt als gesichert, dass eine Differenzierungshierarchie vorliegt, das heißt, dass sich der Großteil der leukämischen Blasten aus der originären leukämischen Stammzelle (Stammzellklon) entwickelt [5]. Bei der Mehrzahl der AML können leukämie-assoziierte zyto- und molekulargenetische Veränderungen nachgewiesen und entsprechend der Einteilung von Gilliland et al. als Typ I oder Typ II Mutationen (Abb. 1) eingeordnet werden, die entweder isoliert oder kombiniert nachweisbar sind [6]. In einer umfassenden europäischen Kollaboration zur AML bei Kindern und Jugendlichen konnten die Häufigkeit und prognostische Relevanz dieser Mutationen belegt werden [7, 8, 9]. Heutzutage sind diese Erkenntnisse ans Licht der Entwicklung molekular wirkender Substanzen, die als individualisierte, rationale Therapieoptionen infrage kommen, von besonderer Bedeutung.

Therapie

Die Prognose der pädiatrischen AML hat sich im Laufe der letzten 40 Jahre dank der Entwicklung und Umsetzung internationaler Therapieoptimierungsstudien (u.a. AML-BFM Gruppe in Europa, POG/COG in Amerika) kontinuierlich verbessert. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag Ende der 70-er Jahre bei 42% und konnte bis heute auf 74% verbessert werden [10]. Dieser Fortschritt wurde einerseits durch die Verbesserung der Kenntnisse der Molekularbiologie der AML mit anschliessender Verfeinerung der Therapiestratifizierung der Patienten, andererseits durch eine deutliche Intensivierung der Primärtherapie – insbesondere der Induktionstherapie – sowie durch verbesserte prophylaktische und supportive Maßnahmen erreicht. Hinzu kommt eine konsequentere und verstärkte Behandlung der Rezidive [11]. Weltweit wird aktuell die pädiatrische AML mit kurzen und intensiven Therapieblöcken behandelt, welche hauptsächlich aus Cytosinara-

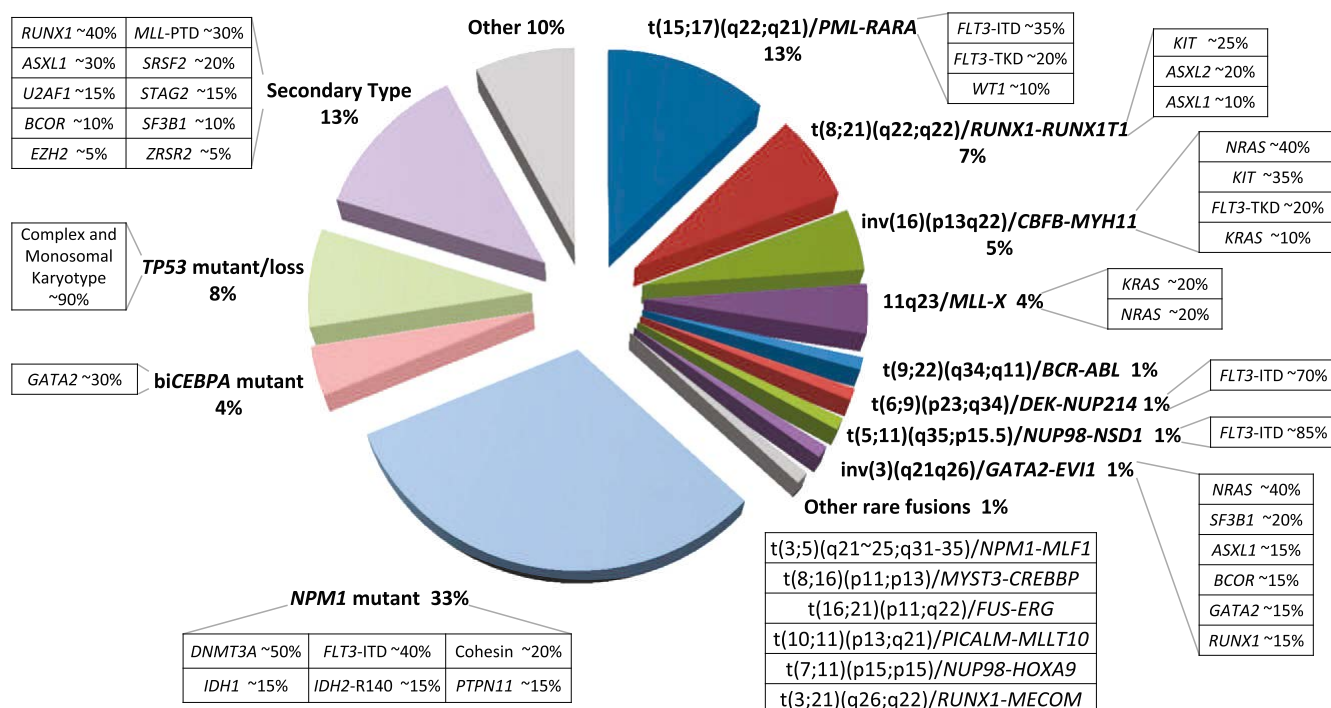


Abb. 1. Typ I/II Mutationen bei der pädiatrischen AML, Daten aus den internationalen kooperativen Gruppen (Quelle: Grimwade D, et al. Blood 127: 29-41, 2016).

binosid (Ara-C) in verschiedenen Dosenintensitäten, Anthrazyklinen (Daunorubicin, liposomales Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron) sowie Etoposid bestehen.

Wie in der ALL hat auch in der AML, neben den genetischen und biologischen Eigenschaften der Krankheit, das frühe Therapieansprechen einen sehr hohen prognostischen Stellenwert. Die Entwicklung hochsensitiver Methoden zur Erfassung der sogenannten minimal residuellen Erkrankung (minimal residual disease, MRD) und die entsprechende Anpassung der Therapieintensität, insbesondere früh in der Behandlung, haben somit eine zentrale Rolle in der Verbesserung der Resultate gespielt. Zur MRD-Bestimmung kommen prinzipiell methodisch die Morphologie, Immunphänotypisierung, Monitoring von genetischen Aberrationen (FISH) oder Fusionsgenen (qPCR), Monitoring ausgewählter Genexpressionen und die Nachverfolgung von klonspezifischen Mutationen (qPCR) infrage.

Die verschiedenen diagnostischen Methoden unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich der Sensitivität (Morphologie < FISH < Immunphänotypisierung < qPCR) und Spezifität (Mutationen > Fusionsgene > FISH > Immunphänotypisierung > Morphologie) [12]. Wichtige Aspekte der Anwendung dieser Technologien sind darüber hinaus die Zielsetzung und der Zeitpunkt innerhalb der einzelnen Therapiephasen. Für die Bestimmung des The-

rapieansprechens können prinzipiell alle Methoden herangezogen werden, da es in erster Linie auf die Kinetik ankommt. Für das spätere Monitoring, mit der Zielsetzung ein drohendes Rezidiv (molekulares Rezidiv) frühzeitig zu erkennen, kommen nur sehr spezifische und sensitive Methoden infrage.

Die zunehmenden Verbesserungen der diagnostischen Methoden (multi-color-Flowcytometry) und die Identifikation neuer Mutationen (FLT3-ITD/TDK, NPM1, c-kit, ras, CEBPA, etc.) könnten die Aussagefähigkeit der MRD-Diagnostik entscheidend verbessern und eine noch geeignetere Therapiestratifizierung sowohl im Sinne der Therapiereduktion bei gutem Ansprechen als auch der Intensivierung bei ungünstigem Ansprechen ermöglichen [13]. Dieses bekommt einen umso höheren Stellenwert, als dass durch die Einführung einer Vielzahl neuer Inhibitoren/molekular wirksamer Substanzen zusätzliche Werkzeuge zur Bestimmung des Therapieansprechens erforderlich werden.

Rolle der ZNS-Bestrahlung

Ein initialer ZNS-Befall der AML ist in ca. 5-15% der Kinder vorhanden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine intensive, wöchentliche intrathekale Therapie bis zur Klärung des Liquors genau so wirksam ist wie die ZNS-Bestrahlung. Dies gilt auch bei der Behandlung der meisten Chlorome. Auch die prophylaktische ZNS-Be-

handlung mit systemisch und intrathekal applizierter Chemotherapie hat sich gegen die Bestrahlung durchgesetzt. In der aktuellen AML-BFM 2012 Studie wird auf die prophylaktische ZNS-Bestrahlung verzichtet. Es erfolgen je nach Therapiearm 9 bzw. 11 intrathekale Tripletherapien (Prednison, Methotrexat und Cytarabin), ausser bei gleichzeitiger Applikation von intravenösem hochdosiertem Cytarabin, um unnötige Neurotoxizität zu vermeiden. Hier besteht die intrathekale Therapie aus einer Monotherapie mit Cytarabin.

Stellenwert der Erhaltungstherapie

International ist die Erhaltungstherapie umstritten. Aus Studien mit Erwachsenen ist bekannt, dass die Ergebnisse bei weniger intensiver Therapie mit Erhaltungstherapie für einen Teil der Patienten von Vorteil sind [14], jedoch bei Einsatz einer intensiven Anfangstherapie keinen Vorteil bringen [15].

Bei Kindern wurde in der französischen LAME-Studie 89/91 gezeigt, dass die Ergebnisse mit und ohne Erhaltungstherapie für das erkrankungsfreie Überleben (DFS) im gleichen Bereich liegen, während die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (OS) sogar besser war, wenn keine Erhaltungstherapie durchgeführt wurde – begründet durch eine höhere Salvage-Rate nach Rezidiven ohne vorherige Erhaltungstherapie [16]. Ebenso zeigte die amerikanische CCG-Studie 213, dass die Erhaltungstherapie nach einer Intensivierung mit Hochdosis-Cytarabin nicht notwendig war. Andererseits spielte sie eine Rolle im Zweig mit Standardintensität in der Induktion [17]. Aufgrund der Heterogenität der AML und der unterschiedlichen Proliferationskinetik ist es auch denkbar, dass nur für bestimmte Subtypen der AML eine Erhaltungstherapie von Vorteil sein kann.

Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation

Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) in erster kompletter Remission (1. CR) wird nach wie vor diskutiert. Die prospektive Analyse der alloSZT von einem Geschwisterspender für die Hochrisikogruppe der AML-BFM 98 Studie konnte keinen signifikanten Vorteil belegen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der britischen MRC-Studie und der skandinavischen NOPHO Studie. Andererseits ergab eine Metaanalyse bei Kindern und Jugendlichen einen Vorteil der alloSZT in 1. CR [18]. Die Aufarbeitung der verschiedenen Studien weist darauf hin, dass die Ergebnisse der alloSCT in den verschiedenen Gruppen ähnlich sind in Bezug auf das Rezidivrisiko, die Morbidität und das Überleben. Deutlichere Unterschiede treten eher beim Vergleich der jeweiligen Chemotherapiearme auf. Hinzu kommt, dass ein möglicher Vorteil der SZT auch in den unterschiedlichen Risikogruppen sehr unterschiedlich ist [19].

Die **Tabelle 1** stellt die aktuellen Indikationen der iBFM AML Gruppe für eine alloSZT sowohl vom Geschwister- als auch vom passenden Fremdspender in der Frontline Therapie dar. Alle prognostisch ungünstigen molekular-biologischen Subtypen sind dabei vertreten, sowie die Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die Induktionstherapie (sog. Non-Responders, ca. 4% der Hochrisikopatienten) für welche die alloSZT die einzige kurative Option bietet.

Unumstritten ist die SZT jedoch im Rezidivfall.

Neue Therapien

Trotz allen Fortschritten bleibt die Prognose der pädiatrischen AML deutlich unter jener der ALL. Patienten mit refraktärer AML (non-responders), diejenigen mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation aber auch einige

Tab. 1. Patienten, die für eine alloSZT in 1. CR, PR oder NR qualifizieren (iBFM-Studie) [10].

Patienten (n=1547) Aberration	n	Anteil der Patienten in 1. CR (AML-BFM 98/04)
		%
12p	17	1,1%
Monosomie 7	28	1,8%
t(4;11)	7	0,5%
t(5;11)	5	0,4%
t(6;11)	8	0,5%
t(10;11)	35	3,8%
t(7;12)	2	0,1%
t(9;22)	7	0,5%
WT1mut/FLT-ITD	6	0,4%
Komplexer Karyotyp*	23	2,5%
Intermediäre Risikogruppe und Blasten Tag 28 >10%		2,8% (teils überlappend mit der o.g. Gruppe)
Intermediäre Risikogruppe und Blastenpersistenz (> 5%) nach beiden Induktionsblöcken (ADxE/CDxA; HAM)		1,1% (teils überlappend mit der o.g. Gruppe)

* > 3 Aberrationen, davon mindestens 1 strukturelle und keine rekurrenten Translokationen.

Patienten mit bestimmten sehr Hoch-Risiko Mutationen haben alle noch sehr eingeschränkte Überlebenschancen. Deshalb sind neue, wenn möglich gezielte, Therapieeinsätze notwendig. Dank der oben erwähnten Fortschritte in der molekular-biologischen Charakterisierung der AML konnten eine Vielzahl neuer Mutationen (Typ I / II, Abb. 1) nachgewiesen werden, die sowohl bei der Leukämogenese als auch für Proliferation, Differenzierungsgrad oder Phänotyp relevant sind, aber auch therapeutisch genutzt werden können. Es wurden spezifische Substanzen (Tyrosin-Kinase Inhibitoren, «small molecules», etc.) entwickelt, die einzelne Signalkaskaden blockieren können. Trotz der meist guten Effektivität *in vitro*, ergaben die klinischen Studien als Monotherapien in der Regel eher begrenzte Behandlungserfolge. In Kombination mit konventionellen Chemotherapien ergeben sich allerdings zunehmend Hinweise, dass bei einem gezielten Einsatz dieser Substanzen die Ansprechraten von AML-Patienten verbessert werden können.

Sorafenib (als Beispiel einer gezielten Therapie)

Sorafenib ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) mit Wirkung auf multiple Tyrosinkinasen (multi-TKI) und hat somit mehrere Angriffspunkte: i) Inhibition der Rezeptor-Tyrosinkinasen (FLT-3, c-kit, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β) mit Blockade der entsprechenden Signalkaskaden und reduzierter Tumor-Angiogenese; ii) Inhibition der Serin/Threonin-Kinasen (Raf-Kinasen: CRAF, BRAF, V600EBRAF) mit Hemmung der Raf-Signalkaskade. In beiden Fällen führt Sorafenib zu einer verminderten Zellteilung und Proliferation. Vorläufige Ergebnisse in Fallberichten und Studien bei Erwachsenen zeigen, dass eine gezielte Therapie mit Sorafenib bei AML mit FLT3-ITD eine vielversprechende Option anbieten könnte [20]. Weitere experimentelle Daten zeigen, dass Inhibitoren wie Sorafenib, die die FLT3-ITD spezifischer hemmen als andere multi-TKI (Lestaurtinib [CEP701], Midostaurin [PKC412]), effektiver für FLT3-ITD/TDK positive AML sein können und weniger Nebenwirkungen zeigen [21].

Das gegenwärtige Therapieprotokoll der iBFM Gruppe (International Relapsed AML 2010/01) wird die Wirkmechanismen dieses TKI bei Patienten mit einer FLT3-ITD berücksichtigen. Durch die sequenzielle Gabe von Sorafenib (3 Tage Intervall zwischen Sorafenib und Chemotherapiestart) wird die gleichzeitige Applikation mit der Chemotherapie vermieden und somit das Risiko einer möglichen Wirkminderung der Chemotherapie durch Änderung des Zellzyklus reduziert. Zudem werden die mehrfach *in vitro* nachgewiesenen schnellen aber transienten Resistenzentwicklungen vermieden, die höchstwahrscheinlich nicht auf einen resistenten Klon zurückzuführen sind.

Take Home Message

- Die pädiatrische AML ist eine seltene, molekularbiologisch sehr heterogene Erkrankung.
- Die Behandlung beruht auf kurzen, intensiven und sehr myelotoxischen Chemotherapieblöcken.
- Wie bei der ALL ist eine Stratifizierung der Patienten auf der Basis der Molekularbiologie und des frühen Ansprechens unentbehrlich.
- Der Stellenwert der alloSZT in der initialen Therapie ist umstritten, für bestimmte Subtypen der AML aber sicher relevant.
- Neue Therapien, insbesondere TKI, könnten die düstere Prognose bestimmter Patientengruppen verbessern.

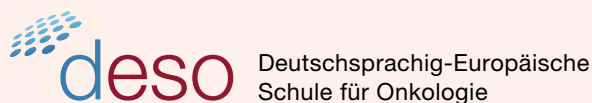
Literatur

1. Kaatsch P, Spix C. Jahresbericht / Annual Report 2005. Book. 2008.
2. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 55: 53-70, x; 2008.
3. Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ* 324: 283-287, 2002.
4. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Pediatr Clin North Am* 55: 21-51, ix; 2008.
5. Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE. Acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 62-86, 2001.
6. Lane SW, Gilliland DG. Leukemia stem cells. *Semin Cancer Biol* 20: 71-76, 2010.
7. Goemans BF, Zwaan CM, Miller M, et al. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia* 19: 1536-1542, 2005.
8. Hollink IHIM, Zwaan CM, Zimmermann M, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia* 23: 262-270, 2009.
9. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 102: 2387-2394, 2003.
10. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 19: 2030-2042, 2005.
11. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 24: 1422-1428, 2010.
12. Reinhardt D, Langebrake C, Creutzig U, et al. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia in children - standardization and evaluation of immunophenotyping in the AML-BFM-98 study. *Klinische Padiatrie* 214: 179-187, 2002.
13. Kern W, Haeflrich C, Haeflrich T, Schnittger S. Monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Cancer* 112: 4-16, 2008.
14. Büchner T, Hiddemann W, Löffler H, et al, for the AMLCG. Long-term results in adult AML: maintenance versus no maintenance, and double versus standard induction. *Blood* 74, Suppl 1: 105, 1990.
15. Mandelli F, Vegna ML, Avvisati G, et al. A randomized study of the efficacy of postconsolidation therapy in adult acute non-

- lymphocytic leukemia: a report of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Ann Hematol* 64: 166-172, 1992.
16. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. and for the Group LAME of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91 [abstract]. *J Clin Oncol* 20: 2774-2782, 2002.
 17. Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, et al. Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 11: 538-545, 1993.
 18. Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, Kaufman A. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 29: 843-852, 2002.
 19. Horan J, Korones D. Intensive chemotherapy and bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia. *Blood* 97: 3672-3673, 2001.
 20. Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 113: 6567-6571, 2009.
 21. Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood* 105: 54-60, 2005.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid
Abteilungsleiter päd. Hämatologie-Onkologie
Universitätskinderhospital beider Basel UKBB
Spitalstrasse 33, CH-4056 Basel
nicolas.vonderweid@ukbb.ch



29.Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

21. - 23. Februar 2019, Kantonsspital, CH-St. Gallen

Frühbucherrabatt bis 09.12.2018

Jetzt online anmelden unter: www.kssg.ch/klinische-onkologie

Kursleitung: Prof. Dr. U. Güller, MHS, FEBS, CH-St. Gallen;
Prof. Dr. Ch. Driessen, CH-St. Gallen

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. U. Güller, MHS, FEBS, CH-St. Gallen; Prof. Dr. Ch. Driessen, CH-St. Gallen; Prof. Dr. J. Beyer, CH-Bern; Prof. Dr. W. Eisterer, AT-Klagenfurt; Prof. Dr. S. Gillesen, CH-St. Gallen und GB-Manchester; Prof. Dr. A. Neubauer, DE-Marburg; Prof. Dr. A. Ochsenbein, CH-Bern; Prof. Dr. L. Plasswilm, CH-St. Gallen

Kursinformation: Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch tätige Kliniker (Onkologen, Radiotherapeuten, Internisten) konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten, Mini-Symposien und interaktiven Meet-The-Expert-Sessions sowie Arbeitsgruppen werden wichtige Themen der aktuellen klinikorientierten Onkologie aufgegriffen.

Angefragte Akkreditierungen: CME, SGMO, SGIM, SRO und SGH-SSH

Informationen: Kantonsspital St. Gallen, Frau Gabi Laesser, Dept. Innere Medizin
Rorschacherstr. 95, CH-9007 St. Gallen
www.kssg.ch/klinische-onkologie, gabi.laesser@kssg.ch

Incidence and Mortality trends of Gastric Cancer in Switzerland 1988–2014

Anne Schmidt¹, Achim Fleischmann², Matthias Lorez³, Sabine Rohrmann^{4,5}, and the NICER Working Group[§]

¹ Thurgau Cancer Registry, Kreuzlingen

² Pathology Institute, Münsterlingen Cantonal Hospital

³ National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), c/o University of Zurich

⁴ Division of Chronic Disease Epidemiology, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich

⁵ Cancer Registry Zurich and Zug, Zurich

Introduction

Gastric carcinoma is a prime example of a malignancy caused mainly by environmental factors. While cardia carcinoma can be caused by gastro-oesophageal reflux, obesity and tobacco consumption, non-cardia carcinoma (especially the intestinal type according to Laurén) is attributed to risk factors like dietary habits with e.g. heavily salted foods as well as infection with *Helicobacter pylori* [1]. This offers the chance of reducing the likelihood of gastric carcinoma by changing one's lifestyle and by the surveillance of exogenous biological agents.

This investigation utilises the data of cantonal and regional population-based cancer registries (PBCRs) to give an overview of gastric cancer incidence according to topography and histology and to present recent incidence and mortality trends of gastric cancer in Switzerland (CH). Furthermore, we intend to investigate whether the gastric carcinoma incidence pattern differs by histologic type in the past 27 years (1988–2014).

The Laurén classification from 1965 [2] is standard in clinical practice to assign histology groups of gastric carcinoma. It distinguishes between two main types, i.e., intestinal and diffuse adenocarcinoma. The intestinal type forms recognizable glands. The lesions develop typically via a metaplastic precursor into invasive neoplasia. The diffuse type consists of poorly cohesive cells diffusely infiltrating the gastric wall with little or no gland formation [2]. The precursor lesions for this tumour type are less well described.

Although the Laurén classification is widely used to guide therapeutic decision-making in Switzerland no national data are available. This is the first population-based analysis of gastric carcinoma incidence trends in Switzerland which considers Laurén histologic types.

Methods

The Foundation National Institute of Cancer Epidemiology and Registration (NICER) manages the popula-

tion-based national cancer dataset, with the purpose of providing comprehensive cancer surveillance data for Switzerland, as well as supporting epidemiological cancer research [3]. Population-based cantonal and regional cancer registries collect data directly from the patients' medical records and transmit a defined and pseudonymised subset of the information to NICER. Diagnoses from 1988 to 2014 of thirteen cantons where cancer registration covered at least nineteen consecutive years (ZH, GR, GL, SG, AR, AI, BS, BL, VD, NE, VS, GE, and TI) were included in this report. The first eight cantons represent the German-speaking part of Switzerland, and the remaining five cantons the French/Italian-speaking part. The respective cancer registries cover about 60% of the Swiss population. Estimated case counts for the whole of Switzerland are extrapolations by sex, age, tumour group, and Swiss language region.

Selection criteria for incidence analyses were all primary malignant tumours with topography code C16 from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3) [4], and diagnosed between 1988 and 2014. This resulted in a total of 15,071 cases.

The topographical groups were defined as cardia (ICD-O-3 C16.0), non-cardia (C16.1–C16.6), and overlapping/not otherwise specified (NOS) (C16.8, C16.9). The cancer types were assigned according to the ICD-O-3 classification groups of malignant neoplasms considered to be histologically 'different' [4]: adenocarcinoma, other specific carcinoma (including squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and other specific carcinoma), unspecified carcinoma NOS, sarcomas/soft tissue tumours (including mesothelioma and Kaposi sarcoma), B-cell neoplasm, other tumours of the haematopoietic and lymphoid tissue (including manifestations of myeloid leukaemia, T- and NK-cell neoplasm, Hodgkin lymphoma, mast-cell tumours, neoplasms of histiocytes and accessory lymphoid cells, as well as unspecified types) other specified types of cancer, and unspecified types of cancer.

For the incidence trend analysis, we restricted the analysis to the microscopically verified (MV) carcinoma cases of the main group of epithelial malignant neoplasms (only 59 diagnoses were not MV). This resulted in a total of

13,548 observed diagnoses, and about 24,000 expected for whole Switzerland. The sixty-two ICD-O-3 morphology codes used by the PBCRs were assigned according to the Laurén classification as follows: 1. intestinal type (M8140, M8144, M8210, M8211, M8221, M8261–M8263, M8480, M8481), 2. diffuse type (M8142, M8145, M8490), 3. other specific types of carcinoma (M8010–M8013, M8020–M8022, M8030–M8033, M8041, M8045, M8050, M8070–M8072, M8082, M8141, M8143, M8153, M8190, M8201, M8230, M8231, M8240–M8242, M8244, M8246, M8249, M8255, M8260, M8310, M8323, M8430, M8510, M8512, M8560, M8570, M8574, M8576, M8720, M8940, M8980), and 4. Unspecified cancer types (M8000–M8004).

Stomach cancer mortality was based on the vital statistics of the Swiss Federal Statistical Office for causes of death coded as C16 in the International Classification of Diseases, Revision 10 (ICD-10).

Incidence and mortality rates were expressed as N cases per 100,000 person-years (PY). Age-adjustment of rates for all ages combined, as well as within age groups, was based on the EU standard population [5]. The study is observational, thus, confidence intervals should only be interpreted as rough descriptors of uncertainty [6].

Annual percentage changes (APC) were estimated using a heteroscedastic simple linear model for logarithmic transformed age-standardised rates implemented in the Joinpoint Regression Program version 4.4.0.0 [7, 8]. Analyses

are based on yearly rates. To determine the year when a linear trend significantly alters direction, the grid search method was applied which creates a «grid» of all possible locations for such points in time, and tests the sum square of errors at each one to find the best possible fit [7]. We allowed for a single trend change in our analysis, restricted to minimally 3 data points away to either end of the time series.

Results

Distribution of cancer types in different topographic regions of the stomach (Fig. 1)

Looking at the different types of original tissues, epithelial neoplasms (72–98%) formed the main group of stomach malignancies. The second largest group with 10 to 15% were the tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Other specific and unspecified types made up a small percentage of the defined anatomic sites cardia and non-cardia (less than 3%).

Distribution of population-based gastric cancer by topography, histology, basis of diagnosis (microscopically verified or death certificate only), and period of diagnosis in Switzerland (Tab. 1)

In the investigated time periods (1988–1996, 1997–2005, and 2006–2014), the proportion of malignancies in the cardia location increased by 6.7% from 22.1% to 28.8%; for non-cardia, it decreased by 15.6% from 55.3% to

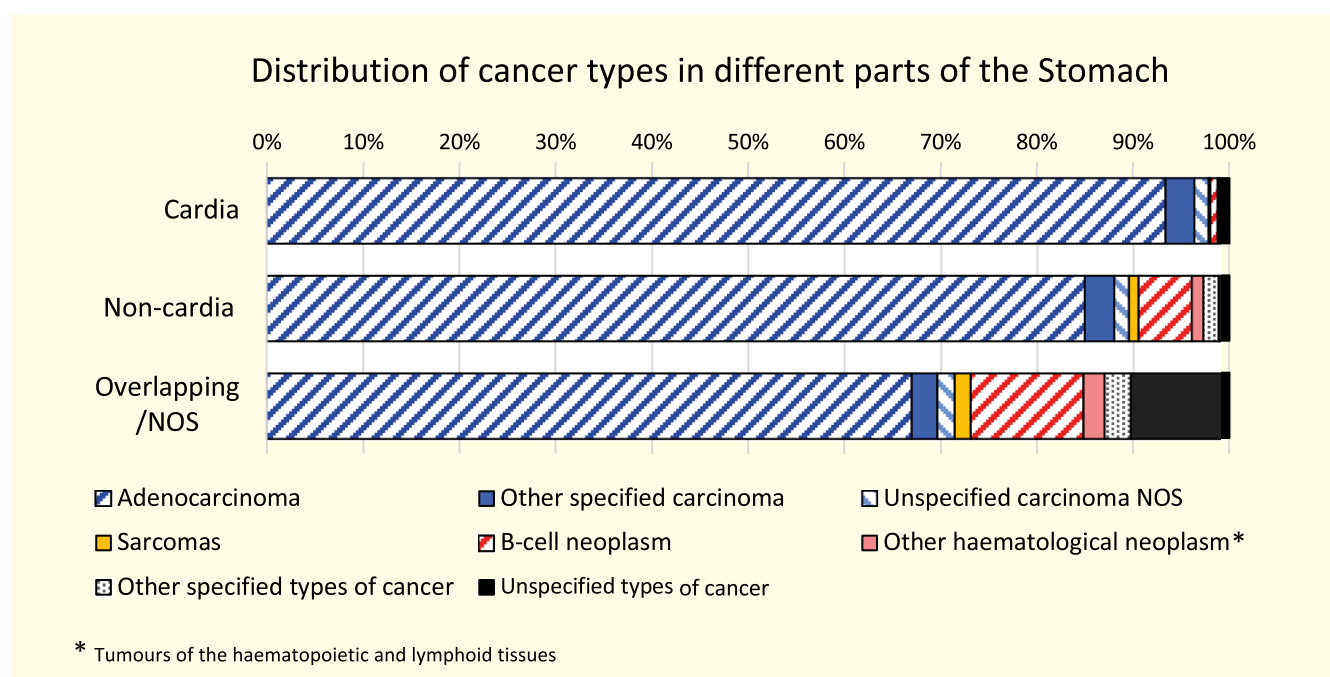


Fig. 1. Distribution of cancer types in different topographic regions of the stomach diagnosed in 1988–2014.

Topography	Case distribution			Microscopically verified (MV)			Death certificate only (DCO)		
	1988-1996	1997-2005	2006-2014	1988-1996	1997-2005	2006-2014	1988-1996	1997-2005	2006-2014
Cardia [%]	22.1	24.1	28.8	98.8	98.5	99.0	0.1	0.4	0.2
Non-cardia [%]	55.3	48.7	39.7	97.7	99.3	99.0	0.1	0.0	0.1
Overlapping/NOS [%]	22.5	27.2	31.5	85.1	83.5	92.1	5.9	8.6	3.2
Total [%]	100.0	100.0	100.0	95.1	94.8	96.8	1.4	2.5	1.1
Histology									
Diffuse [%]	22.7	24.8	23.2	99.4	99.8	99.9	0.0	0.0	0.0
Intestinal [%]	65.6	64.6	65.9	99.3	99.9	99.7	0.1	0.1	0.1
Other specific [%]	7.4	5.5	7.8	99.2	96.7	98.5	0.0	2.8	1.2
Unspecific [%]	4.4	5.1	3.0	4.1	5.7	4.8	30.3	43.0	30.2
Total [%]	100.0	100.0	100.0	95.1	94.8	96.8	1.4	2.5	1.1
Total cases* [N]	9,109	7,550	7,351						

* Extrapolated from observed cases

Tab. 1. Proportions of population-based gastric cancer by topography, Laurén histologic type, basis of diagnosis (microscopically verified or death certificate only), and period of diagnosis in Switzerland.

39.7%. Substantial proportions of 22.5% (1988–1996) to 31.5% (2006–2014) of the stomach malignancies were assigned to overlapping and NOS parts of the stomach.

The overall percentage of microscopically verified (MV) cases was high, i.e., 97.9% to 99.3%, and the proportion of DCO of 1% to 3% overall was low (0.0% to 0.4% for the specified locations of cardia and non-cardia). As expected, the percentage of MV cases was much lower (85.1% to 92.1%) for overlapping parts of the stomach and NOS, and the percentage of DCO cases was higher (3.2% to 5.9%).

Looking at the distribution of the Laurén histologic groups, the intestinal type formed the largest group (64.6% to 65.9%), followed by the diffuse type (22.7% to 24.8%). The group of other specified morphologies (5.5% to 7.8%) and the unspecified group (3.0% to 5.1%) were small. MV gastric carcinoma diagnoses made up 96.7% to 99.9% and the DCO rate was 0.0% to 2.8%. As expected for the unspecified histology group, the percentage of MV diagnoses was low with 4.1% to 5.7%, and the DCO range was high, i.e., 30.2% to 43.0%. In contrast to the temporal changes in proportions at the topographical level, the proportion of Laurén histologic types remained stable.

Gastric Cancer Incidence Trends (Fig. 2, Tab. 2)

The age-standardised incidence rate (ASIR) was 18.9 (95% CI 17.7–20.1) per 100,000 PY for men and 8.2 (95% CI 7.5–8.9) per 100,000 PY for women in 1988–

1990. Men were 2.3 times more frequently affected by gastric cancer than women. The ASIR decreased significantly by 43.5% in men (ASIR 2012–14: 10.4 [95% CI 9.7–11.2] per 100,000 PY) and by 42.7% in women (ASIR 2012–14: 4.7 [95% CI 4.3–5.3] per 100,000 PY) in the investigated time period. In addition, the decrease has been stagnating since 2006–08 for men.

For both sexes, the incidence trends were not statistically different in the German and French/Italian-speaking region of Switzerland at the different time points.

The sex ratio of the ASRs male/female (M/F) did not change remarkably over the period observed (2.3 [1988–1990] vs. 2.2 [2012–2014]).

Gastric Cancer Mortality Trends (Fig. 2, Tab. 2)

The age-standardised mortality rate (ASMR) also decreased significantly by 60.1% in men (from 15.8 [95% CI 15.0–16.6] per 100,000 PY in 1988–1990 to 6.3 [95% CI 5.9–6.7] in 2012–2014) and by 57.1% for women (from 7.0 [95% CI 6.6–7.5] per 100,000 PY to 3.0 [95% CI 2.7–3.2] per 100,000 PY). The decrease of the ASMR has been stagnating for women since 2003–05 and for men since 2006–08.

For both sexes, no statistically significant differences in the mortality trend were observed between the two language regions during the different time periods.

The sex ratio of the ASRs (M/F) remained nearly unchanged with 2.3 in 1988–1990 and 2.1 in 2012–2014.

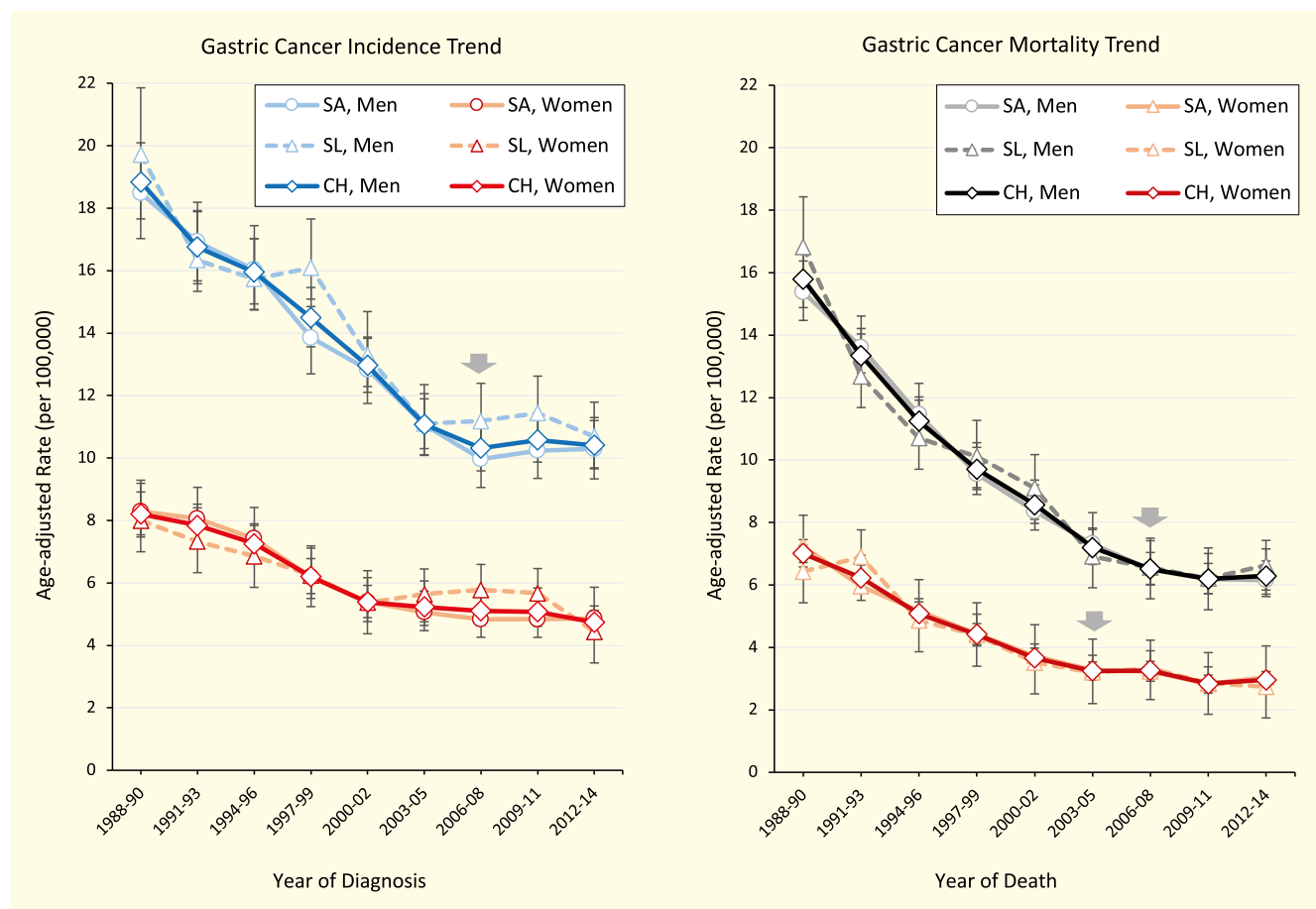


Fig. 2. Gastric cancer incidence and mortality trend by language group and gender. SA: German-speaking part of Switzerland, SL: French/Italian-speaking part of Switzerland, CH: whole Switzerland. The arrows indicate the time period with significant trend changes.

Gastric Carcinoma Incidence Trend by Histology (Fig.3, Tab. 2)

The ASIR of the intestinal and diffuse type (MV) decreased significantly by 44–49% in women over the entirely investigated time period. A statistically significant decrease was also observed in men until 2003–2005 for the intestinal type with stagnation afterwards and as of 1997–1999 for the diffuse type (previously the ASIR was stable).

The sex ratio of the ASRs (M/F) were more pronounced in the intestinal type with a ratio of 2.6 (1988–1990) and 2.8 (2012–2014) than the diffuse type with a ratio of 1.6 (1988–1990) and 1.4 (2012–2014).

No statistically significant difference in the incidence trend was observed for the group of other specified carcinoma (MV). The sex ratio of the ASRs (M/F) with 1.5 almost balanced out in 2012–2014 compared to a sex ratio of the ASRs of 4.7 in 1988–1990.

The negative trends of diagnoses with no specified histology (not restricted to MV) were statistically significant, but at low incidence rates.

Discussion

Gastric carcinoma forms the main group (approx. 86%) of the stomach malignancies, followed by tumours of the haematopoietic and lymphoid tissue (approx. 6%) and sarcoma/soft tissue tumours (1.5%). The group of other specific types (2.5%) includes rare tumours such as melanoma and malignant gastrointestinal stroma tumours. It also includes, to a small percentage, morphologies unusual for the stomach. 4.6 % of the tumours are not further classified. These are cases for which the PBCRs do not receive more specific details. One reason can be that the malignancy is only suspected clinically or that the PBCR has no more information than the one on the death certificate.

		Men						Women						
					Trendanalysis						Trendanalysis			
		Time	ASR ¹	LB ¹	UB ¹	APCpre ³	CP ²	APCpost ³	ASR ¹	LB ¹	UB ¹	APCpre ³	CP ²	APCpost ³
Gastric cancer mortality														
All histologic types	1988-1990 2012-2014	15.8 6.3	15.0 5.9	16.6 6.7	− 5.4*	2006- 2008	− 0.6	7.0 3.0	6.6 2.7	7.5 3.2	− 5.4*	2003- 2005	− 1.3	2.3 2.1
Gastric cancer incidence														
All histologic types	1988-1990 2012-2014	18.9 10.4	17.7 9.7	20.1 11.2	− 3.3*	2006- 2008	0.3	8.2 4.7	7.5 4.3	8.9 5.3	− 2.5*	/	/	2.3 2.2
Intestinal type#	1988-1990 2012-2014	13.2 7.4	12.3 6.8	14.3 8.1	− 3.3*	2003- 2005	− 0.2	5.0 2.6	4.5 2.3	5.6 3.0	− 2.9*	/	/	2.6 2.8
Diffuse type#	1988-1990 2012-2014	3.9 2.0	3.1 1.6	4.2 2.3	+ 0.8	1997- 1999	− 4.5*	2.5 1.4	2.1 1.2	2.9 1.8	− 1.9*	/	/	1.6 1.4
Other specific type#	1988-1990 2012-2014	1.4 0.9	1.1 0.7	1.8 1.1	− 2.1	/	/	0.3 0.6	0.2 0.4	0.5 0.8	0.6	/	/	4.7 1.5
Unspecified cancer type	1988-1990 2012-2014	0.6 0.2	0.4 0.1	0.9 0.3	− 4.1*	/	/	0.4 0.1	0.3 0.1	0.5 0.2	− 4.9*	/	/	1.6 2.1

¹ Age-standardised rate; LB/UB: lower/upper 95% confidence limits

² Change point in time with significant trend change. /: no significant change point found

³ Annual percentage change in ASR; pre/post: before/after change point

⁴ Sex ratio of ASRs

* APC significantly different from zero (P<0.05)

Restricted to microscopically verified diagnoses

Tab. 2. Estimated age-standardised gastric cancer incidence and mortality rates (ASR per 100,000 PY) by gender. Trends are estimated as annual percentage change in ASR, including testing whether an apparent change in trend is statistically significant. Age-standardised rates are shown for the 1st and the last analysis time period.

In the present observation period (1988 to 2014), 25% of the stomach malignancies occurred in the cardia, 48% in the non-cardia site and 27% in the overlapping or not further specified parts. Comparable results were reported by Wu et al. (cardia 24%, non-cardia 46%, overlapping or non-specified 30%) [9], and by Feller et al. [10]. This high proportion of unspecific coding complicates the interpretation of changes at the specific topographies.

The gastric cancer ASIR has been continuously decreasing in both sexes in Switzerland, and it is stagnating in Swiss men since 2006–08. A decrease in the ASIR was also seen in Germany (G) and Austria (AU) (CH/G/AU (EU standard 2013): 1988: 8/18/32 (women), 19/32/61 (men), 2013: 5/8/12 (women), 10/16/22 (men)) [11, 12]. The differing *H. pylori* prevalence rates of 18.9% in Switzerland and of 35.3% in Germany reported by Hooi et al. may be one possible explanation for the differences in the incidence rates [13]. Additionally, dietary habits such as the intake of fresh fruit/vegetable and the intake of heav-

ily salted meat are well known factors to affect the development of gastric carcinoma [14, 15].

In Switzerland, the gastric cancer ASMR is twice as high in men as in women and has been stagnating in the past six years. A decrease in the ASMR and a comparable sex ratio is also observed in Germany (CH/G/AU (EU standard 2013) 1988: 7/12/24 (women), 16/23/49 (men), 2014: 3/5/7 (women), 6/9/15 (men)) [11, 12].

Neither the gastric cancer ASMR nor the ASIR at each time point were statistically significantly different by the Swiss language regions.

The percent distribution of the histology group intestinal, diffuse and other specified gastric carcinoma did not change significantly in the observed period. The most common group was the intestinal type (65.4%), followed by the diffuse type (23.6%), and other specified morphologies (6.9%). The results are comparable to other major studies by Wu et al. [9] and Henson et al. [16]. They reported proportions of 74% and 76% for the intestinal

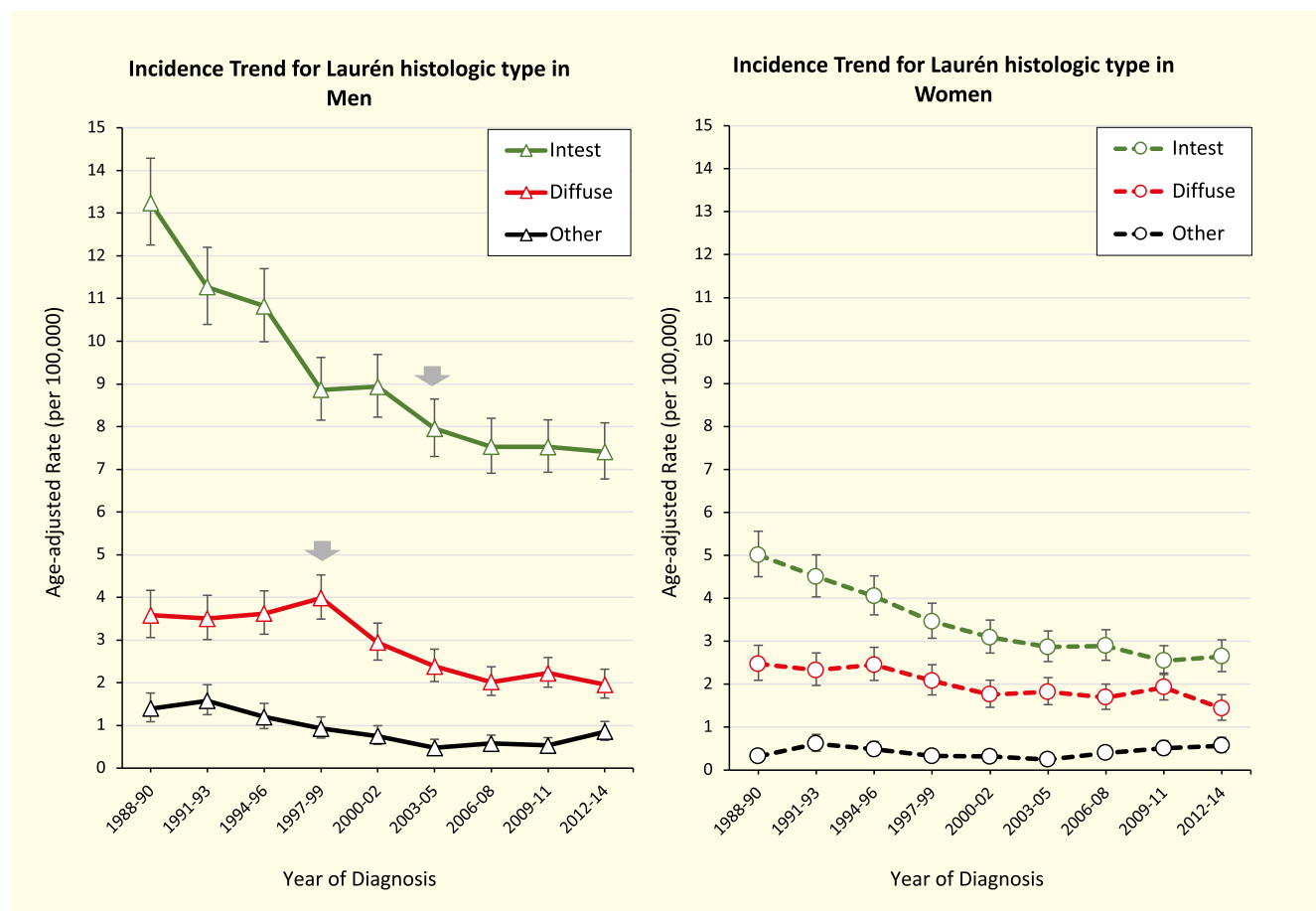


Fig. 3. Trends in Swiss gastric carcinoma incidence by Laurén histologic type and gender. The arrows indicate the time period with significant trend changes.

type, 16% and 13% for the diffuse type, and 10% and 11% for others.

The statistically significant decrease in the ASIR of the intestinal and diffuse type is comparable to the results of Olafsdottir et al. [17] and Wu et al. [9]. Henson et al. observed a decrease of the intestinal type but an increase of the diffuse type [16]. In addition, our study showed type-specific temporal trends with ASIR for diffuse type remaining stable until 1997–1999 while the ASIR of intestinal type carcinoma steeply decreased. Differing temporal trend patterns suggest heterogeneous etiology [9].

Men were generally more often affected than women and this was more pronounced for the intestinal type (2012–2014: sex ratio of the ASRs (M/F) 2.8 for intestinal, 1.4 for diffuse, 1.5 for other). The sex ratio of the ASRs for the diffuse type is becoming more and more similar. Comparable results are reported by Olafsdottir et al. [17] and Wu et al. [9]. Camargo et al. described in their meta-analysis that longer exposure to oestrogen ef-

fects may decrease stomach cancer risk. This supports the hypothesis that the differences in the sex ratio could be explained by the influence of sexual hormones [18].

The missing changes in the other specific morphologies compared to overall trends might indicate that this is an etiologically different group. However, this is the smallest group in terms of numbers, so this should be interpreted with caution.

There are a number of limitations to our study. The data covered only 60% of the Swiss population, reducing the generalisability of observations to the whole country. The high percentage (a quarter) of cases for which the anatomic site was not specified or overlapping and the use of a large number of morphology codes (partly without the necessary basis of diagnosis in the form of histology) suggest inadequate reporting and erroneous coding. There is no international consensus for the assignments of WHO codes in histology groups for the Laurén classification. The comparability of the results with other studies is therefore

limited. Possible effects of classification changes may have played a negligible role in this study, as only ICD-O-2 and ICD-O-3 were used in the selected study period and the two versions differ only slightly in the rare morphology codes.

Conclusion

The incidence and mortality trends observed in Switzerland are comparable to other developed countries and may reflect changes in the prevalence of known exogenous risk factors. Looking at the incidence trends by histology pattern, the Laurén classification proved to be useful in identifying three different histology groups that have a different change in incidence pattern over time and that probably differ in their genesis. The «intestinal» type is characterised by the highest ASIR, male dominance and sharply declining incidence trend, whereas the «diffuse» type was characterised by moderate ASIR and sex preference, and «other specified carcinoma» was characterised by stable incidence trend and low sex preference. Further examinations, e.g. an age cohort study, are indicated to get deeper insight into the genesis of gastric carcinoma.

Acknowledgements: Anne Schmidt thanks Harald Frick, former director of the PBCRs St. Gallen/Appenzell/Glarus/Graubünden and currently pathologist at the cantonal hospital St. Gallen, for his comment regarding the assignment of the morphology codes according to the Laurén classification.

References*

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC Lyon, 2010.
2. Lauren P. The two histologic main types of gastric carcinoma. An attempt at a histological classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-49, 1965.
3. Heusser R, Lorez M, Bosshard D, Nosedà G. Aufbau eines wirksamen nationalen Krebsmonitorings in der Schweiz: eine Aufgabe von NICER und den kantonalen Krebsregistern. *Swiss Cancer Bulletin* 31: 237-241, 2011.
4. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition, 1st revision. 2011.
5. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* 2: 269-279, 1967.
6. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg* 12: 1500-1524, 2014.
7. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 19: 335-351, 2000.

8. Joinpoint Regression Program, Version 4.4.0.0. January, 2017; Statistical Research and Application Branch, National Cancer Institute.
9. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa S. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1945-1952, 2009.
10. Feller A, Fehr M, Bordoni A, et al. and the NICER Working Group. Trends in incidence of oesophageal and gastric cancer according to morphology and anatomical location, in Switzerland 1982-2011. *Swiss Med Wkly* 145: w14245, 2015.
11. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (downloaded on 20.08.2018).
12. Statistik Austria, Bundesanstalt Statistik Österreich, Wien http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/magen/index.html (downloaded on 20.08.2018).
13. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 153: 420-429, 2017.
14. A Review of Human Carcinogens. Part B: Biological Agents/ IARC Working group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 2009.
15. Lutz JM, Pury P, Raymond L et l'ensemble des Registres des Tumeurs Suisses. Hétérogénéité du risque de cancer de l'estomac en Suisse: la diversité régionale de la consommation alimentaire peut-elle expliquer les différences observées entre les cantons ? *Swiss Cancer Bulletin* 26: 274-277, 2006.
16. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential Trends in the Intestinal and Diffuse Types of Gastric Carcinoma in the United States, 1973-2000. *Arch Pathol Lab Med* 128: 765-770, 2004.
17. Olafsdottir HS, Alexiusdottir KK, Lund SH, et al. Epidemiology of the two types of gastric adenocarcinoma in Iceland according to the Laurén histological classification 1990-2009. *Laeknabladid* 102: 125-130, 2016.
18. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 20-38, 2012.

* For additional information on cancer in Switzerland, please see the NICER website at <http://www.nicer.org/>

§ *Members of the NICER Working Group (data providers): Stäbelin K (BS/BL), Bouchardy C (GE), Blanc-Moya R, Buillard JL, Maspoli M (VD and NE/JU), Mousavi M (SG/AR/AI; GR/GL), Bordoni A (TI), Konzelmann I (VS), Robrmann S (ZH/ZG).*

Correspondence:

Anne Schmidt, Thurgau Cancer Registry
anne.schmidt@krtg.ch
Matthias Lorez, NICER
ml@nicer.org

Onkologiepflegepreis 2019

Aus der Praxis für die Praxis – Innovationen und Entwicklungen in der Onkologiepflege

Haben Sie kürzlich eine Neuerung/Verbesserung an Ihrem Arbeitsplatz eingeführt, welche beispielsweise die Patientensicherheit, -zufriedenheit, die Pflegequalität oder die Mitarbeiterzufriedenheit fördert? Haben Sie Prozesse neu organisiert oder organisatorische Themen bearbeitet? Oder haben Sie dies noch vor?

Dann laden wir Sie ein, Ihre Erfahrungen im Rahmen einer Power Point Präsentation vorzustellen!

Einreichetermin der Präsentation: 5. Januar 2019

Nach einer ersten Evaluationsphase werden die ausgewählten Präsentationen am Onkologiepflegekongress im Rahmen eines Workshops präsentiert und diskutiert. Die Teilnehmenden des Workshops bestimmen mit, wer den Preis gewinnt!

1. Preis: Fr. 1500.–

2. Preis: Fr. 1000.–

3. Preis: Fr. 500.–

Weitere Informationen unter: www.onkologiepflege.ch

Prix Soins en Oncologie 2019

De la pratique pour la pratique – Innovations et développement en soins en oncologie

Avez-vous récemment mis en place une innovation/amélioration sur votre lieu de travail qui, par exemple, promeut la sécurité ou la satisfaction des patients, la qualité des soins ou la satisfaction de vos collègues? Avez-vous réorganisé des processus, travaillé sur des questions organisationnelles? Ou est-ce en projet?

Si tel est le cas, nous vous invitons à présenter vos expériences sous forme de présentation power-point!

Délai d'envoi de la présentation: 5 janvier 2019

Après une première phase d'évaluation, les présentations sélectionnées seront proposées et discutées dans un atelier lors du Congrès des soins en oncologie. Les personnes s'inscrivant à cet atelier participeront à l'élection du gagnant!

1^{er} prix: Fr. 1500.–

2^e prix: Fr. 1000.–

3^e prix: Fr. 500.–

Plus d'informations sous: www.soinsoncologiesuisse.ch



ONKOLOGIEPFLEGE KONGRESS
CONGRÈS SOINS EN ONCOLOGIE
CONGRESSO CURE ONCOLOGICHE

**Wenn die Chronizität akute Probleme verbirgt
Quand la chronicité cache des problèmes aigus
Quando la cronicità nasconde dei problemi acuti**

28.03.2019 – BERN/BERNE/BERNA



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologique Svizzera

www.onkologiepflege.ch – www.soinsoncologiesuisse.ch – www.cureoncologiche.ch

Ausschreibung: Preis für die besten Forschungsprojekte im Bereich Onkologiepflege

Die akademische Fachgesellschaft Onkologiepflege verleiht Preise für die besten Forschungsprojekte zum Thema Onkologiepflege.

Anforderungen: Die Preise werden für Forschungsarbeiten im Bereich Pflegewissenschaft vergeben, die 2016/2017/2018 abgeschlossen wurden. BewerberInnen werden gebeten, eine Zusammenfassung Ihres Projektes einzureichen. Eine Kommission der Akademischen Fachgesellschaft Onkologiepflege entscheidet über die Preisvergabe.

Preis: Es werden 3 Preise (1. Preis von CHF 1500.–, 2. Preis von CHF 1000.–, 3. Preis von CHF 500.–) vergeben. Die Preise und weitere ausgewählte *Abstracts* werden zudem eingeladen, ihr Projekt als Poster an der Jahrestagung der Onkologiepflege Schweiz am 28. März 2019 vorzustellen. Eine Zusammenfassung der besten Studie (1. Preis) wird als *Research Flash* in einer Ausgabe der Fachzeitschrift der Onkologiepflege Schweiz 2019 publiziert.

Dead-Line: Eingabefrist ist der 15. Januar 2019. Eingaben können auf Deutsch, Französisch, Italienisch oder Englisch erfolgen.

Information: www.vfp-apsi.ch, www.onkologiepflege.ch

Mise au concours: Prix des meilleurs projets de recherche dans le domaine des soins en oncologie

La Société scientifique des soins en oncologie de l'APSI décerne des prix aux meilleurs projets de recherche en Soins infirmiers consacrés aux soins en oncologie.

Les conditions: Le prix récompensera des projets de recherche en Soins infirmiers achevés en 2016/2017/2018. Les candidat-e-s sont invité-e-s à soumettre un résumé de leur projet. Une commission de l'AFG des soins en oncologie a été nommée pour statuer sur l'attribution du prix.

Le prix: Au total, trois prix (1^{er} prix à CHF 1500.–, 2^e prix à CHF 1000.– et 3^e prix à CHF 500.–) seront décernés. Les prix ainsi que d'autres résumés sélectionnés seront également invités à présenter leur projet sous forme d'affiches lors du congrès annuel de Soins en oncologie Suisse le 28 mars 2019. En outre, un résumé de l'étude (1^{er} prix) sera publié dans la rubrique *Research Flash* du journal professionnel de Soins en Oncologie Suisse en 2019.

Le délai: Les résumés doivent être remis jusqu'au 15 janvier 2019 en français, allemand, italien ou anglais.

Information: www.vfp-apsi.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch

Was ist Onkologiepflege?

Diese Frage von Patientinnen und Patienten ist spontan nicht einfach zu beantworten. Deshalb stellt die Onkologiepflege Schweiz eine kurze, verständliche Information als Flyer zur Abgabe an Patientinnen, Patienten und Angehörige zur Verfügung. Dieser kann im Wartezimmer oder auf der Station aufgelegt werden. Der Flyer steht vorläufig nur in deutscher Sprache zur Verfügung. Er kann auch mit dem Logo der eigenen Organisation versehen werden.

Link: <https://www.onkologiepflege.ch/fachwissen/fachmaterial/infobroschueren/>

Dermatologische Reaktionen

Herausforderungen und Chancen für das Behandlungsteam

Cornelia Kern Fürer, MAS, HöFa I Onkologie, RN, Pflegeexpertin Onkologiepflege FH Spitalregion Rheintal, Werdenberg, Sarganserland

Dermatologische Reaktionen unter medikamentöser Antitumorthherapie sind zunehmend, klinisch signifikant und fordern einen multidisziplinären Managementansatz. Die zur Verfügung stehenden Empfehlungen der Onkologiepflege Schweiz bieten ein Hilfsmittel für den Praxisalltag, das der verfügbaren Evidenz entspricht. Dabei stellt sich die Frage, wie deren Implementierung gelingen kann.

PatientInnen und das multidisziplinäre Behandlungsteam sind durch die stetige Entwicklung und zunehmende Kombination verschiedener Onkologika vermehrt mit Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Haaren und Nägeln konfrontiert. Dermatologische Reaktionen sind häufig und bedeutsam, da sie medizinische und psychosoziale Folgen haben (Robert, et al. 2005). Werden sie nicht adäquat behandelt, können diese die Therapie-Adhärenz, die Durchführung der wirksamen Antitumorthherapie und die Lebensqualität der PatientInnen gefährden sowie die Behandlungskosten erhöhen (Klein, Tietze & Wollenberg, 2006; Borovicka, et al. 2011; Eaby, et al. 2012) (Abb. 1).

Managementansatz

Um eine an der Lebenswelt der PatientInnen orientierte Betreuung gewährleisten und diese Herausforderung in ihrer Gesamtheit bewältigen zu können, benötigt es einen multidisziplinären Managementansatz von OnkologInnen, Onkologiepflegenden sowie situativ weiteren Fachexperten (Abb. 2) (Matzka, et al. 2017; Bernier, et al. 2008).

Ein funktionierendes Symptommanagement basiert auf einem systematischen Monitoring, einer frühzeitigen und massgeschneiderten Patienten- und Angehörigenedukation (basierend auf der Baseline-Erfassung), sowie individuellen evidenz-basierten Interventionen, die gemeinsam mit den PatientInnen festgelegt werden, um Häufigkeit und Schweregrad der Symptomerfahrung zu reduzieren (Hammond-Thelin, 2008; Hirsh, 2011; Li & Perez-Soler, 2009). Prävention und Behandlung dermatologischer Reaktionen sind jedoch nur möglich, wenn die Interventionen von PatientInnen verstanden und akzeptiert werden sowie anwendbar sind.

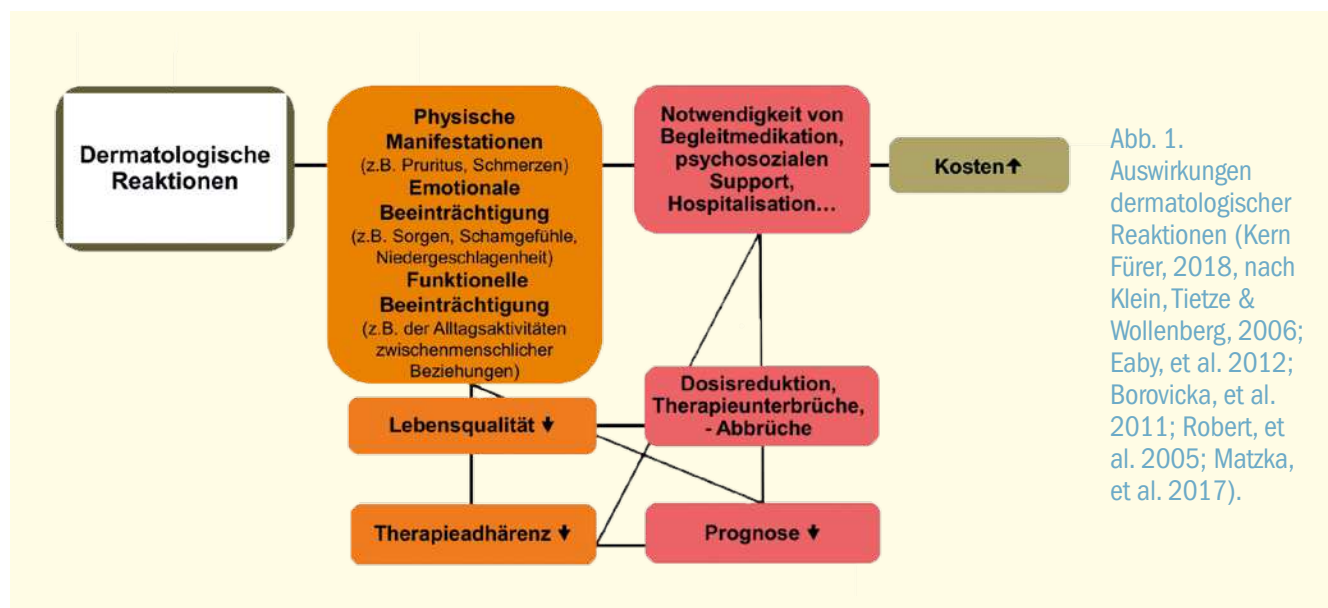


Abb. 1. Auswirkungen dermatologischer Reaktionen (Kern Fürer, 2018, nach Klein, Tietze & Wollenberg, 2006; Eaby, et al. 2012; Borovicka, et al. 2011; Robert, et al. 2005; Matzka, et al. 2017).

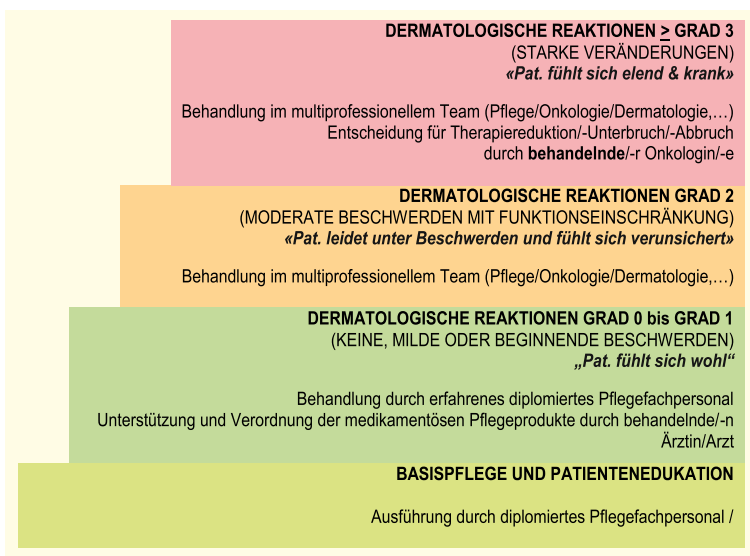


Abb. 2. Empfehlungen zur Interventionsableitung nach Schweregrad »Common Terminology of Criteria for Adverse Events« (CTCAE) (nach Bernier, et al. 2008).

Die Onkologiepflege Schweiz stellt mit den Praxisempfehlungen »Dermatologische Reaktionen unter medikamentöser Antitumorthherapie – Prävention und Interventionen« ein geeignetes Werkzeug zur Verfügung, welches aktuelles, evidenzbasiertes Fachwissen und praktische Anleitung zur systematischen Erfassung und Beurteilung, Prävention und Intervention bei dermatologischen Reaktionen unter Onkologika bietet.

Implementierung der Praxisempfehlungen

Der Anspruch an das Behandlungsteam ist entsprechend gross, da die Problematik vielschichtig ist. Der Implementierungsprozess der Praxisempfehlungen sollte kombinierte Strategien umfassen. Basierend auf einer sorgfältigen Bedarfsanalyse, um den Aufwand einzuschätzen, gilt es, etablierte Arbeitsabläufe zu hinterfragen. Die Definition messbarer und realistischer Zielkriterien, welche sich an Kontext, Kultur, Werten, Führung und Interessen der jeweiligen Institution richten, bieten Orientierung und Sicherheit. Darauf basierend werden Meilensteine, konkrete Massnahmenpakete und Zuständigkeiten bestimmt, damit eine präzise Zeit- und Ressourcenplanung erfolgen kann. Weil die Vorstellungen in den verschiedenen Berufsgruppen des Behandlungsteams voneinander abweichen können, ist deren frühzeitige Einbindung bereits in der Planungsphase sinnvoll. Eine multidisziplinäre Schulung im Umgang mit den Empfehlungen, am besten schon während der Implementierungsphase, hilft Befürchtungen aufzufangen und die Akzeptanz zu fördern (Kreutzer M & Lechner C, 2009; Rycroft-Malone, 2009).

Multidisziplinäres Schulungsangebot der Onkologiepflege Schweiz (OPS)

Die OPS unterstützt Behandlungsteams im onkologischen Setting im Implementierungsprozess mittels gezielter Schulung und Beratung. Dabei wird das multidisziplinäre Behandlungsteam angeleitet, die Empfehlungen im Praxisalltag systematisch anzuwenden und den PatientInnen eine massgeschneiderte Unterstützung anzubieten. Ziel ist insbesondere die Sensibilisierung des gesamten Behandlungsteams und die Klärung von Unsicherheiten, welche im Umgang mit den Empfehlungen sowie mit dermatologischen Reaktionen in der jeweiligen Institution konkret auftreten.

In den durchgeführten Schulungen wurde der Leitfaden kurz vorgestellt und anhand von Patientensituationen aus dem jeweiligen Kontext angewendet und diskutiert. Auf Wunsch wurden regionale und nationale zur Verfügung stehende Hilfsmittel und Angebote für PatientInnen und Fachpersonen (Bildungsangebote, Hospitanz- und Vernetzungsmöglichkeiten) vorgestellt, Fragestellungen zur Produktwahl für das Sortiment der Institution besprochen, die Prozessanalyse unterstützt und die Voraussetzungen für eine spezifische Pflegesprechstunde erörtert. Die Schulungen wurden gemeinsam mit einer definierten Schlüsselkontaktperson der jeweiligen Institution vor- und nachbereitet. Nach Bedarf wurden bis zu drei telefonische Coaching-Gespräche durch eine Fachexpertin der Onkologiepflege Schweiz angeboten. Das Angebot wurde im Herbst 2017 von acht Institutionen in Anspruch genommen, mit durchschnittlich je 15 Teilnehmenden.

Gute Entscheidungsfindung ist Teamwork

Die Resonanz zum OPS-Angebot aus den geschulten Behandlungsteams war sehr positiv. Bereits die Vorbereitung habe das Bewusstsein für die Prozesse und Herausforderungen der eigenen Institution gefördert. Die Schulung habe zu einer Sensibilisierung aller Beteiligten geführt und stark motiviert, den Implementierungsprozess strukturiert voranzutreiben. Sie wurde auch als »Initialzündung« beschrieben. Denn manchmal wird ein Anpfiff benötigt, damit etwas in Angriff genommen wird.

Literatur

www.onkologiepflege.ch

Korrespondenz:

Cornelia Kern Fürer
MAS, HöFa I Onkologie, RN
Pflegeexpertin Onkologiepflege FH
Spitalregion Rheintal, Werdenberg, Sarganserland
cornelia.kernfuerer@srrws.ch



Daten und detaillierte Programme finden Sie auf www.onkologiepflege.ch

Grundlagen

Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege (Zürich: 11.-12.02. + 18.03.2019)

Einführungskurs in die Onkologie (Olten: 24.-25.04. + 08.05.2019 und 25.-26.09. + 06.11.2019)

Immunonkologie/Zielgerichtete Therapien (2 Tage)

Fortbildung für FAGE in der Onkologie Grundlagen Tumoren/Diagnostik/Therapien, Symptommanagement

Tumorspezifische Fortbildungen

Gastrointestinale Tumoren I Schwerpunkt CRC, Magen, Stomatherapie (Zürich: 04.07.2019)

Gastrointestinale Tumoren II Schwerpunkt Pankreas, Leber, Ernährung

Hirntumoren, Hirnmetastasen Ein Organ – unterschiedliche Ereignisse

Hämatologische Tumoren I Maligne Lymphome, Multiples Myelom, Stammzelltransplantation (Zürich: 04.04.2019)

Hämatologische Tumoren II Leukämien – Akut oder Chronisch, Pflegeschwerpunkte aller Phasen

Lungentumoren Neue Ansätze in der Therapie

Mammakarzinom Basiskurs (Olten: 11.04.2019)

Mammakarzinom Vertiefungskurs (Olten: 22.08.2019)

Zielgruppenspezifische Fortbildungen

Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs (Zürich: 07.03.2019)

Geriatrische Onkologie

Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege

Männer und Krebserkrankungen

Supportive Care

1 / Übelkeit/Erbrechen; Appetitlosigkeit/Mangelernährung; Dysfunktion der Darmausscheidung (Zürich: 07.02.2019)

2 / Hämatotoxizität Infektionsrisiko, Blutungen, Anämie; **Onkologische Notfälle; Schmerz**

3 / Patientensicherheit bei Tumorthherapieabreichung; **Extravasation; Orale Mukositis; Periphere Neuropathie** (Zürich: 23.05.2019)

4 / Fatigue Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen; **Maligne Wunden; Lymphödeme** (Zürich: 06.06.2019)

5 / Körperbildveränderung Alopezie, Haut-, Nagel-, Haarveränderungen; **«Look good feel better»** (Olten: 31.10.2019)

6 / Komplementäre/Alternative Methoden (Olten: 19.09.2019)

Psychoonkologische Fortbildungen

Ethik in der Onkologie / Angst, Depression, suizidale Tendenz

Kommunikation Pflegerische Beratung: Wie kann diese gelingen?

Gegen Ende des Lebens

Networking mit Onkologiepflege Schweiz

Netzwerktagung 2019 (Davos: 15.02.2019)

Netzwerktreffen für Führungspersonen / Pflegeexpertinnen, -experten / Spitex / U30

Terminänderungen vorbehalten.

healthbook: The Latest Developments and Insights in Oncology and Hematology at Your Fingertips

Ellen Heitlinger, Gabriele Manzella, Klara Belzar and Sven Holm
healthbook Oncology · Hematology, Küssnacht am Rigi

healthbook is a free independent online medical resource and online medical journal for physicians, researchers and healthcare professionals.^{1,2} One of its main features is the healthbook Journal Watch, which provides its users with the latest medical insights at their fingertips. In addition, healthbook offers continuing medical education (CME)-accredited e-learning modules, is a co-organizer of CME-accredited events and publishes healthbook Congress Highlights.

healthbook's Journal Watch

As many as 500 clinically relevant new publications are added each month to healthbook's Journal Watch. A faculty board of distinguished Swiss experts provides feedback by rating and commenting on these publications. Below, we give a few examples that illustrate how this faculty-driven process helps physicians find publications of interest quickly and efficiently, thereby supporting them in keeping up to date with the latest insights and developments. The ratings, which range from 1 to 3 stars, help quickly assess the clinical relevance of a publication, and the comments highlight particularly important aspects of a paper.

Key clinical trials are regularly featured in healthbook's Journal Watch. A pivotal phase II study on chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in refractory B lymphomas was published earlier this year in The New England Journal of Medicine.³ This publication was given a 3-star rating by faculty member Prof. Christoph Renner. Furthermore, he provided the following comment that describes the publication's significance.

★★★ Recommended by Prof. Christoph Renner

« Voted as best abstract at ASH 2017 and a pioneer paper for the CAR T cell field as it demonstrates efficacy, safety and feasibility of this new treatment in a multi-center setting. »

More recently, the same journal published data from the CARMENA trial on sunitinib with or without nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma.⁴ To emphasize the importance of this publication,

PD Richard Cathomas provided the following rating and comment.

★★★ Recommended by PD Richard Cathomas

« This long-awaited study shows that nephrectomy is not appropriate in metastatic renal cell carcinoma patients of intermediate- and high-risk groups (in contrast to what has been believed so far). It is better to carry out a systemic therapy first. Nephrectomy should still be used for patients with a low tumor burden and without an indication for systemic therapy. »

Systematic reviews and meta-analysis also provide valuable clinical insights. However, they may not always have the same impact as primary publications of groundbreaking clinical trials. This was reflected by faculty member Prof. Thürlimann's 2-star rating of a review on gonadotropin-releasing hormone agonists.⁵

★★ Recommended by Prof. Beat Thürlimann

healthbook's CME-accredited e-learning modules

Furthermore, healthbook also offers CME-accredited e-learning modules, which can be accessed via the e-learning section. These modules have been granted 1–2 CME credits by societies such as the Swiss Society of Hematology (SSH) or the Swiss Society of Medical Oncology (SSMO). The three modules on the management of patients treated with immunotherapy, renal cell

The second e-learning module has been authored by Prof. Reinhard Dummer and Prof. Olivier Michielin (**Figure 3**).⁷ This module discusses immunotherapy in patients with melanoma. It focuses on potential therapeutic targets, elaborates on the development of immunotherapeutic agents and highlights possible future therapies. The SSMO has granted 1 CME credit.

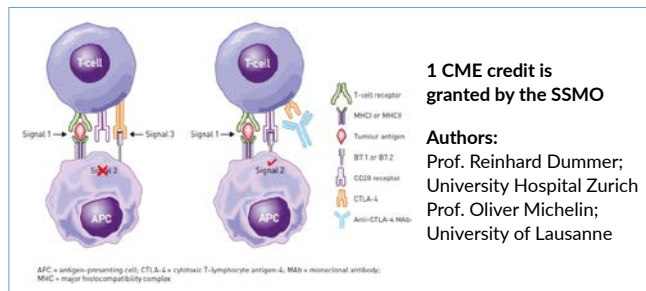


Figure 3. healthbook's latest CME-accredited e-learning module discusses immunotherapy in patients with melanoma.

healthbook's CME-accredited events

In addition to the e-learning modules, healthbook, together with Mediscience GmbH and under the auspices of the SAKK organizes the Swiss Summit on Hemato-Oncology (SSHO[®]), a CME-accredited event. In 2019, the SSHO will celebrate its 10-year anniversary (**Figure 2**). It will be hosted on 4 April 2019 at the Inselspital in Bern, and 11 satellite centers across Switzerland have already agreed to link in via a live, interactive videoconference. Further information on registration will be soon published on healthbook.

Download the **healthbook**
EHA Highlights

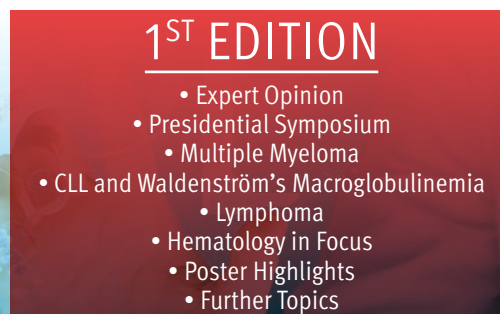


Figure 4. healthbook EHA Highlights.

healthbook's Congress Highlights

For the past year, healthbook has offered healthbook Congress Highlights. These are independent online and print journals that provide summaries of key oral and poster presentations from major international congresses such as ASCO, ASH, EHA, ELCC, ESMO and WCLC.

healthbook EHA Highlights

The first edition of healthbook EHA Highlights features an editorial by Dr Davide Rossi (**Figure 4**).⁸ It also highlights the Presidential Symposium as well as key presentations in multiple myeloma, CLL, Waldenström's macroglobulinemia, lymphoma and liquid biopsies. Additional poster presentations are summarized in Poster Highlights.

healthbook ASCO Highlights

healthbook ASCO Highlights was published together with healthbook EHA Highlights, and the first edition features an editorial by Prof. Daniel C. Betticher.⁹ Besides the plenary session, it focuses on the most important presentations in breast cancer, lung cancer, skin cancer, hematologic malignancies as well as other therapeutic areas (**Figure 5**). A special feature is the extended summary of the 9th ASCOSCOPY 2018. At this event, Swiss oncologists and hematologists came together to discuss their personal highlights of ASCO 2018.

healthbook ASH Highlights

Earlier this year, healthbook brought out healthbook ASH Highlights.¹⁰ In 40 pages, the first edition not only summarizes the plenary and late-breaking abstract sessions, but also highlights the newest developments in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapies and the latest clinical data in CLL, chronic myeloid leukemia, lymphoma and multiple myeloma, which were presented at ASH 2017 (**Figure 6**). In addition, it features an editorial by Prof. Markus Manz. In February 2019, the second edition of healthbook ASH Highlights will be published.



1ST EDITION

- Key Presentations
- Breast Cancer • Lung Cancer • Skin Cancer
- Hematologic Malignancies
- Gynecological and Prostate Cancer
- Poster Highlights
- Further Topics

Download the **healthbook ASCO Highlights**



Figure 5. healthbook ASCO Highlights.



1ST EDITION

- Plenary Session
- Late-Breaking Abstract Session
- CAR T Cell Therapies
- Chronic Lymphocytic Leukemia
- Chronic Myeloid Leukemia
- Mantle Cell Lymphoma • Multiple Myeloma
- Poster Highlights
- Further Topics

Download the **healthbook ASH Highlights**



Figure 6. healthbook ASH Highlights.

- Holm S et al. healthbook – the Swiss Online Medical Resource and Discussion Platform for Your Cases and Publications. Schweizer Krebsbulletin. 2018;38(02):200–3.
- Heitlinger E et al. healthbook: Keep Up-To-Date With the Latest Developments and Insights in Oncology and Hematology. Schweizer Krebsbulletin. 2018;38(03):294–7.
- Schuster SJ et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 2017;377(26):2545–54.
- Mejean A et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(5):417–27.
- Lambertini M et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. J Clin Oncol. 2018;36(19):1981–90.
- Rossi D. Chronic Lymphocytic Leukaemia. E-Learning Module. Accessed via healthbook Oncology · Hematology [September 2018].
- Dummer R et al. Immunotherapy in melanoma. E-Learning Module. Accessed via healthbook Oncology · Hematology [October 2018].
- healthbook EHA Highlights. ISSN: 2624-6414 (Online); 2624-6406 (Print). Accessed via healthbook Oncology · Hematology [August 2018].
- healthbook ASCO Highlights. ISSN: 2624-6678 (Online); 2624-6651 (Print). Accessed via healthbook Oncology · Hematology [August 2018].
- healthbook ASH Highlights. ISSN: 2571-8673 (Online); 2571-8665 (Print). Accessed via healthbook Oncology · Hematology [March 2018].

Key facts:

- healthbook's Journal Watch provides physicians with the latest clinical insights.
 - The ratings and comments by the faculty board help physicians find publications of interest quickly and efficiently.
- Two new CME-accredited e-learning modules have been published recently on healthbook:
 - CLL
 - Immunotherapy in melanoma
- healthbook is a co-organizer of CME-accredited events.
 - The SSHO® will celebrate its 10-year anniversary in 2019.
- healthbook regularly reports from major international congresses and publishes healthbook Congress Highlights.

Correspondence:

Dr Ellen Heitlinger
 healthbook Oncology · Hematology
 Bahnhofstrasse 17, CH-6403 Küssnacht am Rigi
 ellen.heitlinger@healthbook.ch

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki-Voser, ETOP Coordinating Office, Bern

Accrual overview of ongoing ETOP Trials (as of 30 September 2018).

	STIMULI		NICOLAS		PEARLS	PROMISE-meso	BOOSTER
	Enroled	Randomised	Enroled under protocol version		Randomised	Randomised	Randomised
			1.0	2.0 & 3.0			
Total accrual	206	119	12	82	582	144	131
Swiss Centers	14	9	4	12	39	27	4

ETOP trials with completed accrual

ETOP 6-14 NICOLAS is an international, multi-center phase II trial evaluating the feasibility of concurrent nivolumab treatment with respect to grade ≥ 3 pneumonitis in patients with locally advanced stage III NSCLC, treated with standard first-line chemotherapy and radiotherapy. An amendment was activated in July 2017 to increase the sample size for an efficacy readout. As of 14 August 2018, the required number of 78 patients on concurrent chemoradiotherapy plus nivolumab treatment have been recruited and the accrual suspended. Treatment and follow-up are still ongoing.

We are currently working on the implementation of an additional cohort in order to assess the safety and feasibility of a nivolumab plus ipilimumab combination treatment in this setting and hope to be able to re-open the accrual into the NICOLAS trial soon.

ETOP 9-15 PROMISE-meso is a randomised, open-label, phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. The sample size is 142 randomised patients, 71 in each arm. Switzerland, Spain and the United Kingdom are participating in this trial and the first center was activated in September 2017. The recruitment was much faster than anticipated and the accrual goal was already reached in August 2018. Treatment and follow-up are still ongoing and we hope to be able to present the first results at ASCO 2019.

Newly launched ETOP trials

ETOP 12-17 ALERT-lung is an international, multi-center single arm phase II trial, evaluating the activity of alectinib in pre-treated patients with RET-rearranged advanced NSCLC. The primary objective is to assess the efficacy of alectinib in terms of overall response. The planned sample size is 44 patients.

The trial is activated in Switzerland and Spain, with Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, the Netherlands, Portugal, and Slovenia to follow soon.

ETOP 13-18 BEAT-meso trial is a multicenter, randomised, open label, phase III trial comparing atezolizumab plus bevacizumab and standard chemotherapy versus bevacizumab and standard chemotherapy, as first-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma. The trial protocol was released on 7 September 2018 and submissions in Switzerland, Belgium, France, Italy, Portugal, Slovenia, Spain, and the United Kingdom are in preparations.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch
www.etop-eu.org

IBCSG 23-02

Heidi Roschitzki-Voser, IBCSG Coordinating Center, Bern

The 10-years follow-up results of the IBCSG 23-02 trial published in Lancet Oncology

The 10-year follow-up results of the IBCSG 23-01 Sentinel lymph node biopsy trial have been published in The Lancet Oncology early September 2018.

This randomized, controlled, phase III trial compared disease-free survival in patients with breast cancer and one or more micro-metastatic sentinel nodes, randomly assigned to either axillary dissection or no axillary dissection.

The results after a median follow-up of 5 years showed no difference in disease-free survival between the groups and showed non-inferiority of no axillary dissection relative to axillary dissection. The 10-year follow-up results of the

934 women included in the study confirmed the findings from the 5-years follow-up.

The results were presented at the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium and e-published in The Lancet Oncology on 5 September 2018.

Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, Mazzarol G, Massarut S, Zgajnar J, Taffurelli M, Littlejohn D, Knauer M, Tondini C, Di Leo A, Colleoni M, Regan MM, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. doi:10.1016/S1470-2045(18)30380-2. 2018 September 5 [Epub ahead of print].

POSITIVE

Monica Ruggeri, IBCSG Coordinating Center, Bern

In Switzerland and worldwide, fertility and safety of pregnancy after breast cancer are of major concern among young women with breast cancer. As women are having children later in life, these women are often diagnosed with the disease before completing their families. The best available retrospective evidence suggests that pregnancy after breast cancer does not negatively impact disease outcomes in patients with endocrine responsive breast cancer and is safe for the offspring. However, given the possibility of extended adjuvant endocrine therapy (5-10 years), it is not feasible for many of these women to delay pregnancy until completion of therapy. The POSITIVE study will determine whether endocrine treatment can be paused for up to two years to allow for conception without increasing the risk of breast cancer recurrence.

Conducted by the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) under the umbrella of the Breast International Group (BIG), the POSITIVE trial will enroll up to 500 women from about 200 oncology centers in 20 coun-

tries around the world. As of 31 August 2018, 289 were enrolled, 25 from 13 centers in Switzerland.

The POSITIVE Study Awareness Video

With the aim to raise awareness among the scientific and patient communities about the availability of this crucial study, the IBCSG, with the collaboration and financial support of the young patient group of Southern Switzerland «Anna dai Capelli Corti», has produced a video. Two young breast cancer survivors talk about their experience with breast cancer before completing their families. Dr. Olivia Paganì and Dr. Fedro Peccatori, breast cancer experts and POSITIVE Study scientific co-chairs, explain the rationale and design of this study and Dr. Gabriella Bianchi, psycho-oncologist, describes the psychological component emphasizing health providers' challenges while treating young patients with breast cancer. The video is available on the European School of Oncology (ESO) YouTube channel with English, German, French, Serbian, Japanese and Korean subtitles: https://youtu.be/rIPkvmQS_3g

HOHO

Monica Ruggeri, IBCSG Coordinating Center, Bern

HOHO (Helping Ourselves Helping Others) is the European ancillary study of the project developed at the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) in US. It is a longitudinal cohort study of 300 young women with breast cancer (early or advanced) in 18 selected institutions in Switzerland and Italy. Patient surveys and medical record review are utilized. Women are surveyed every 6 months for the first 3 years after diagnosis and yearly thereafter for an additional 7 years (for a total follow-up of 10 years following diagnosis). Yearly medical data include tumor characteristics, treatment details and comorbidities.

The main objective of the study is to characterize the population of young (≤ 40 years) patients with breast cancer at diagnosis and in follow-up, regarding disease and psychosocial outcomes (e.g., presentation and disease characteristics, fertility and menopausal issues, and long term outcome).

The target accrual of 300 patients was reached in January 2016 and baseline data were analyzed. The European and US baseline data were compared and a poster «HOHO

study: how European and US young women cope with breast cancer and fertility concerns» was presented for discussion at the San Antonio Breast Cancer Symposium in 2016. The results confirmed that many young women with newly diagnosed breast cancer have concerns about fertility, which may affect their treatment decisions. Differences between European and US women seem to emerge and will be followed over time. A factor analysis was additionally conducted to identify and test latent variables in the survey and potential multilayer relationships. Publication of the baseline data and factor analysis is anticipated by the end of 2018.

Correspondence:

Heidi Roschitzki-Voser, PhD
IBCSG Coordinating Center
Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern
heidi.roschitzki@ibcsg.org
www.ibcsg.org



BCC 2019

16th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2019

Primary Therapy of Early Breast Cancer
Evidence, Controversies, Consensus

20–23 March 2019, Vienna/Austria



Abstract Submission Deadline 15 December 2018

Information, Consensus 2017 and more on
www.oncoconferences.ch/bcc



st. gallen oncology
conferences

Pregnancy in the follow-up of gestational trophoblastic neoplasia: case report and review of the literature

Tania Weber¹, Andreas Zettl², Julian Wampfler³,
Martin Zweifel^{1,3,4}, Yojena Chittazhathu Kurian Kuruvilla¹

¹ Department of Medical Oncology, Spitalzentrum Biel, Vogelsang 84, 2501 Biel, Switzerland

² Pathology Viollier AG, Hagmattstrasse 14, 4123 Allschwil, Switzerland

³ Department of Medical Oncology, University Hospital Bern, 3010 Bern, Switzerland

⁴ Mount Vernon Cancer Centre, Northwood, Middlesex, HA6 2RN, United Kingdom



Background

Choriocarcinoma, a rare and aggressive tumour entity within the family of gestational trophoblastic diseases (GTD), is often diagnosed after pregnancy. Although GTD evolved from one of the most fatal malignancies to one of the most curable diseases over the last couple of decades, diagnostic challenges remain. A key role in diagnosis and response assessment plays the very sensitive tumour marker beta-human chorionic gonadotropin β -hCG, which is also used for the pregnancy test.

Case Report

We report on the case of a 28-year-old woman who was diagnosed with choriocarcinoma. The patient suffered

from vaginal bleeding nine days after giving birth to a healthy girl. Her haemoglobin had dropped to 68 g/L and a 5x5x4 cm uterine mass was seen upon transabdominal ultrasound. Immediate uterine curettage surgery with Bakri balloon placement was performed, which succeeded in stopping the bleeding. Postoperative recovery was uneventful and the Bakri balloon could be removed on the first postoperative day without further bleeding. However, beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) concentration in serum was still high at 45'841 IU/L (**Fig. 1**). Histology of curettage material revealed choriocarcinoma of the uterus with features of haemorrhage, focal infiltration of the myometrium, and lymphovascular invasion (**Fig. 2**). Syncytiotrophoblastic cells showed high replication ac-

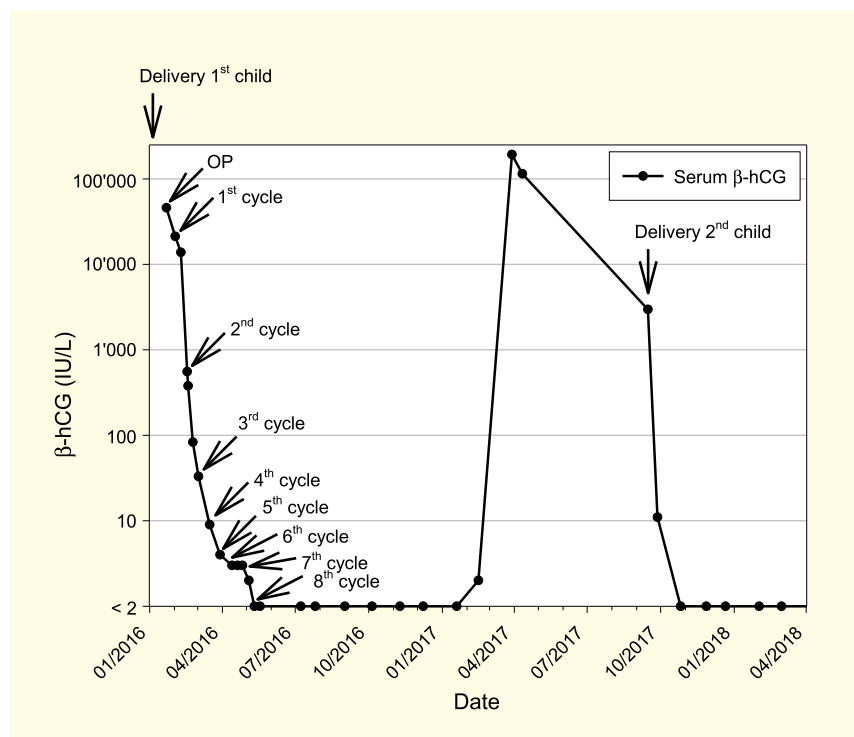


Fig. 1. Serum beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) course over the time. Choriocarcinoma was diagnosed after delivery of the first child, a healthy boy, when *postpartum* bleeding occurred necessitating curettage operation (OP). β -hCG was raised at 45'841 IU/L at the time of diagnosis of choriocarcinoma. β -hCG normalised after the seventh of a total of eight cycles of chemotherapy. A sharp increase of β -hCG to 192'596 IU/L was seen upon regular follow-up in an asymptomatic patient. Since the patient's history was suggestive of pregnancy, which was confirmed by ultrasound, no further imaging was performed. After delivery of the second child, a healthy girl, β -hCG normalised within six weeks *postpartum*. Two years from stopping chemotherapy, the disease remains in complete remission (β -hCG < 2 IU/L) and the patient may be considered cured.

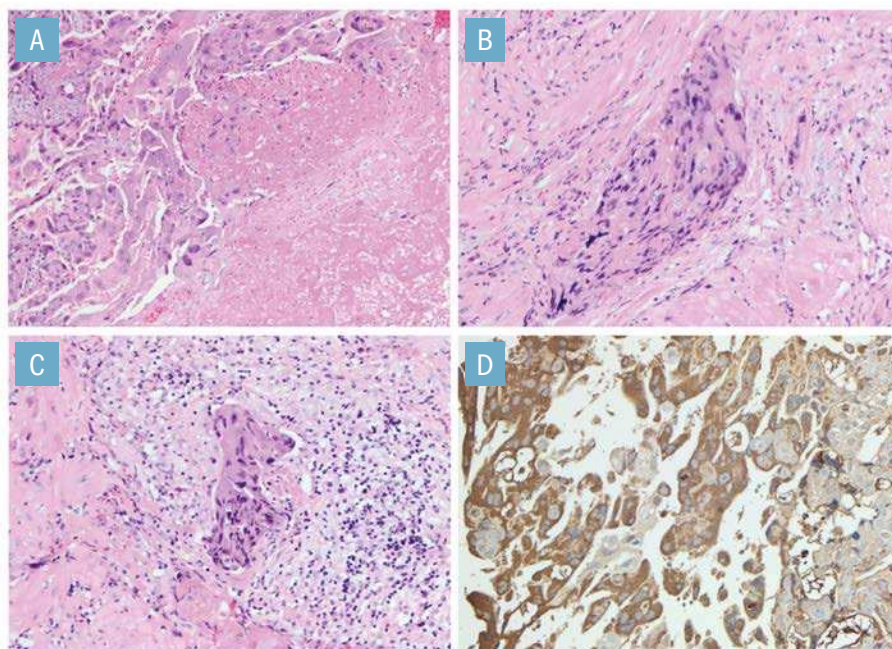


Fig. 2. Histochemistry and immunohistochemistry of tumour sections from curettage of the uterus (magnification 200 x). Choriocarcinoma of the uterus with features of cytologic atypia, numerous mitotic figures, haemorrhage, and an absence of chorionic villi (A). Infiltration of uterine myometrium (B). Lymphovascular invasion (C). Immunohistochemistry for β -hCG shows intense brown staining for β -hCG in syncytiotrophoblasts but not mononuclear trophoblasts (D).

tivity with twelve mitoses within ten high power fields (HPF). 80% of the cells were Ki-67 positive and expressed p63. Staging with computed tomography (CT) scans of head, chest and abdomen showed multiple (> 8) bilateral pulmonary lesions up to 12 mm in diameter, typical for metastasis (Fig. 3), but no brain or abdominal lesions.

According to the *Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique* (FIGO) scoring system [1], this constituted a

high risk situation (birth at term, β -hCG between 10'000 and 100'000 IU/L, > 8 lung metastases), necessitating the use of multi-agent chemotherapy [2].

EMA-CO [3] chemotherapy was started immediately, consisting of etoposide 100 mg/m² IV on day 1 and 2, actinomycin D 0.5 mg IV on day 1 and 2, and methotrexate 300 mg/m² IV on day 1 over 12h. Leucovorin IV was administered on day 2 and 3 every 12 hours. Vincristin

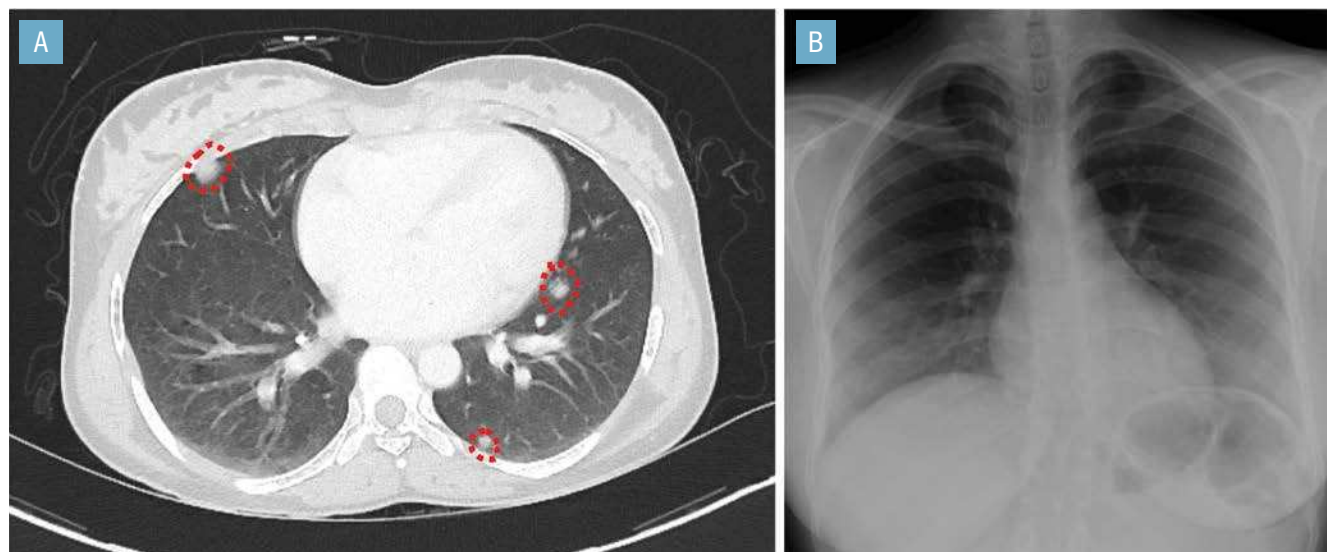


Fig. 3. Staging CT at the time of diagnosis of choriocarcinoma and chest X-ray at the time of the most recent follow-up two years after stopping chemotherapy. CT scan confirmed the presence of more than eight bilateral lung metastases up to 12 mm in diameter (A). The normal chest X-ray at the time of the most recent follow-up two years after stopping chemotherapy confirms ongoing complete resolution of the lung metastases (B).

1 mg/m² IV and cyclophosphamide 600 mg/m² IV were given on day 8. Intrathecal methotrexate 15 mg was given once, when β -hCG concentration in spinal fluid was only 57 IU/L, which was 242 times less than in serum at the same time (13'810 IU/L).

β -hCG dropped quickly and normalised (i.e. < 2 IU/L) after the 7th cycle of chemotherapy (Fig. 1).

A total of 8 cycles were applied. Chemotherapy was not so well tolerated, with an episode of febrile neutropenia despite the administration of granulocyte-colony stimulating factor and an episode of psychosis due to dexamethasone, which had to be omitted and replaced by aprepitant and ondansetron for the following cycles, making tolerance even worse (nausea, constipation).

Regular follow-up at monthly intervals did not reveal any clinical signs of relapse, serum β -hCG levels and chest X-rays always remained normal.

However, a sharp increase in β -hCG serum concentration to 192'596 IU/L was seen upon regular follow-up ten months after completion of chemotherapy. The patient's history was suggestive of pregnancy, which was confirmed by ultrasound. In view of the asymptomatic patient without any evidence of tumour relapse, a typically high β -hCG for gestational week 12, matching the patient's history, no further imaging was performed. The patient gave birth to a healthy girl after an uneventful pregnancy and β -hCG normalised within six weeks *postpartum*.

Two years after achieving complete remission for her choriocarcinoma, the patient does not show any signs of relapse and may be considered cured.

Discussion

Gestational trophoblastic diseases (GTD) incorporate a wide spectrum of related diseases, such as pre-malignant conditions like hydatidiform mole (HM) and malignant conditions like invasive mole (IM), choriocarcinoma (CC) and placental site trophoblastic tumours (PSTT). The malignant forms of the disease are also collectively known as gestational trophoblastic tumours or neoplasia (GTN) [2]. The incidence of GTN is estimated at 1-3 in 1'000 pregnancies, while choriocarcinoma develops after around 1:50 000 deliveries [4].

Over the last decades, GTD evolved from one of the most fatal malignancies to one of the most curable diseases, rapid diagnosis and essential chemotherapy regimens provided. A key role in diagnosis and response assessment plays the very sensitive tumour marker β -hCG. Human chorionic gonadotropin comprises an α -subunit common to all glycoprotein hormones including luteinising hormone (LH) and thyroid-stimulating hormone (TSH) and a specific β -subunit. The cancer-related β -subunit can be different from the one measured during pregnancy, which might not be picked up by all assays [2, 4].

Patients with pre-malignant GTDs such as HM typically present with vaginal bleeding during the first trimester of pregnancy. Malignant forms of GTD such as CC and PSTT are more tricky to diagnose, since disease can present months or years after preceding pregnancy. Histologically, all forms of GTD are derived from component of the normal human placenta. Staging is performed according to the *Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique* (FIGO) [5] and indications for chemotherapy are outlined in [2]. Improvements in management and follow-up protocols mean that overall cure rates can exceed 98% with fertility retention, whereas most women would have died from malignant disease 60 years ago [4].

Nonmetastatic (stage I) and low-risk metastatic (stages II and III, score < 7) GTN can be treated with single-agent chemotherapy, resulting in a survival rate approaching 100%. High-risk GTN (stages II-IV, score \geq 7) requires initial multiagent chemotherapy with or without adjuvant radiation and surgery to achieve a survival rate of 80-90% [1, 6, 7].

Chemotherapeutical management of high-risk/poor prognosis metastatic GTN is based on multi-agent treatment. The EMA-CO regimen is widely adopted worldwide, with a cumulative 5-year survival rate previously of 86.2 % [8] but more recently of 94% [3]. No deaths from GTD occurred later than two years after the start of EMA-CO. More than half (56%) of the women who had fertility-conserving surgery and who have been in remission at least two years have become pregnant since the completion of EMA/CO, with 112 live births, including three infants with congenital abnormalities [8]. It is recommended that chemotherapy be given for another six weeks after normalisation of β -hCG in order to minimise the risks of relapse [2].

All high risk patients should get CNS prophylaxis (methotrexate with the first three COs). If the β -hCG-ratio between spinal fluid and serum is greater than 1:60, occult central nervous disease must be suspected and an MRI should be performed [4].

The unplanned pregnancy in our patient might have led to some diagnostic challenges if not the patient's history, the typically very high β -hCG values for pregnancies at the end of the first trimester [9], and the lack of any clinical signs of relapse altogether let us assume that β -hCG is unlikely due to tumour relapse. β -hCG decrease two weeks later and ultrasound, showing a normal foetus and no signs of tumour, confirmed pregnancy rather than tumour relapse.

Long-term impact of chemotherapy on fertility and fetal malformations has always been a source of concern. However, Song HZ, et al. reported that 80% of the young patients treated with chemotherapy alone conceived after recovery. Pregnancy outcome showed no deviation from that

of the general population. All children grew up normally and many gave birth to normal third generations [10]. Our patient gave, after an uneventful pregnancy, birth to a healthy girl.

Follow-up should be carefully done during the first year after chemotherapy, since relapse rates after chemotherapy are around 3% occurring mainly during the first year. During this period another pregnancy should ideally be delayed [2].

Acknowledgements

We thank Prof. Michael Seckl, Imperial College and Charing Cross Hospital London, for proofreading the manuscript.

References

1. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 131 Suppl 2: S123-S126, 2015.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6: vi39-50, 2013.
3. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 31: 280-286, 2013.
4. Seckl MJ, Sebire NJ, and Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 376: 717-729, 2010.
5. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 77: 285-287, 2002.
6. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 204: 11-18, 2011.
7. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer* 107: 1810-1814, 2012.
8. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 15: 2636-2643, 1997.
9. Tal R, Taylor HS, Burney RO, et al. Endocrinology of Pregnancy. Last Update: December 7, 2015.
10. Song HZ, Yang XY, and Xiang Y. Forty-five year's experience of the treatment of choriocarcinoma and invasive mole. *Int J Gynaecol Obstet* 60 Suppl 1: S77-S83, 1998.

Correspondence:

PD Dr. med. Dr. phil. Martin Zweifel
Department of Medical Oncology
Spitalzentrum Biel, Vogelsang 84, CH-2501 Biel
martin.zweifel@szb-chb.ch



Bridging the Gap

Advanced Breast Cancer

Fifth ESO-ESMO International Consensus Conference

**14-16 November 2019
Lisbon, Portugal**

Coordinating Chair:

F. Cardoso, PT

Chairs:

E.P. Winer, US - L. Norton, US - A. Costa, IT/CH

Co-Chairs:

G. Curigliano, IT - S.A. Mertz, US

Scientific Committee Members:

K. Gelmon, CA - F. Penault-Llorca, FR

E. Senkus, PL - C. Thomssen, DE

The ABC5 guidelines will be developed by ESO and ESMO



The ABC5 conference and guidelines are endorsed by



The ABC5 conference is held under the auspices of



The ABC5 conference is held and is endorsed by



ABC5 will be followed by the meeting of the **ABC GlobAlliance** on 16-17 November 2019
An ESO initiative

RECEIVE UPDATES AT:
www.abc-lisbon.org • [#abclisbon](https://twitter.com/abclisbon)

Inaugural AACR International Meeting Advances in Malignant Lymphoma: Maximizing the Basic-Translational Interface for Clinical Application, Boston (MA), USA, June 2018

The inaugural AACR international meeting Advances in Malignant Lymphoma took place June 22nd-26th, 2018. The conference, in cooperation with the International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), has been hosted at the Boston Marriott Copley Place in Boston, Massachusetts, USA. Scientists, academics, physicians and pharmaceutical industries discussed about how recent advances and emerging areas of lymphoma research hold enormous potential for transforming clinical care.

The conference started the 22nd afternoon with welcome and the keynote address where *Michael A. Caligiuri* (City of Hope National Medical Center, United States) showed a strategy to develop a model for EBV associated post-transplant lymphoproliferative disorder in order to study prevention and treatment strategies. *Carl H. June* (University of Pennsylvania, United States) presented an overview of anti CD19 CAR-T cells activity and mechanism of resistance in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and the possibility of knocking down TET2 to maximize CAR-T proliferation.

The first full day started with the session dedicated to «Canine Lymphoma as a Surrogate for Human Lymphomas: What Can We Learn from Canine Clinical Trials?». *Cheryl A. London* (Tufts Medical Center, United States) and *Laura Marconato* (Centro Oncologico Veterinario, Italy) discussed how dogs are emerging as a good model for humans in diffuse large b cell lymphoma (DLBCLs). Since the increasing life expectancies, the incidence of cancers in dogs is increasing too. DLBCLs in dogs are mainly treated with CHOP and clinical trials have shown activity of drugs already seen to be active in humans such as the nuclear transporter (XPO1) inhibitor selinexor, PI3k inhibitors and the BTK inhibitor acalabrutinib. These clinical trials opened the possibility for future clinical trials of novel agents or combination therapies in dogs.

In the first plenary session «Are We Ready for Lymphoma MATCH Trials?» *Louis M. Staudt* (National Cancer Institute, United States), *Anas Younes* (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, United States), *David W. Scott* (BC Cancer Agency, Canada), *Peter W. M. Johnson* (University of Southampton, United Kingdom) and *Connie Batlevi*

(Memorial Sloan Kettering Cancer Center) presented the new genetic classification of DLBCLs: four groups, MCD, BN2, EZB and N1, from Staudt's lab or five clusters from Shipp's lab. The new classifications, differently from ABC/GCB classification, based on expression profiles, are based on clusters of different genetic alterations. These new classifications were discussed as an important tool together with gene expression profiling to identify altered pathway improving both precision medicine and match trials and be the rational for combinatorial treatments.

During the spotlight on proffered papers session *Adam C. Palmer* (Harvard Medical School, United States) presented an interesting research showing how the activity of the combo R-CHOP in vitro is not synergistic but additive. However, the activity of the combination is given by the low cross-resistance between the single component of the R-CHOP mixture with the capability of killing all resistant cells.

In the second plenary session of the day «Target the epigenome of DLBCL» *Ari M. Melnick* (Weill Cornell Medical College, United States) and *Laura Pasqualucci* (Columbia University Institute for Cancer Genetics, United States), pointed the attention on CREBBP mutant lymphomas (mainly DLBCLs and FLs) and their addiction on ep300 as a potential target of therapy. *Vincent Ribrag* (Institut Gustave-Roussy, France) and *Francesco Bertoni* (Institute of Oncology Research, Switzerland) presented different ways to target the epigenome. EZH2 inhibitors, such as tazemetostat, in EZH2 mutant patients or BET inhibitors, such as OTX015, were shown to be promising therapies in single or in combination for lymphomas.

The day ended with the session focused on liquid biopsies «Can Liquid Biopsies Replace Tissue and Be Used to Guide Clinical Decisions?». *Constantine S. Tam* (Peter MacCallum Cancer Center, Australia), *Wyndham H. Wilson* (National Cancer Institute, United States) and *Davide Rossi* (Institute of Oncology Research, Switzerland) showed fascinating results in CLL and HL demonstrating that liquid biopsy to obtain cell free DNA present in plasma could be a non-invasive method to follow treatment response over time and monitor the clonal evolution of these diseases.

The second day started with *Michael T. Hemann* (David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research at MIT, United States), *Sandeep S. Dave* (Duke University, United States) and *Hans-Guido Wendel* (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) who presented the CRISPR-Cas9 screening as an important tool for *in vitro* and *in vivo* identification of targetable dependencies in lymphoma and mechanisms of resistance to drugs.

The first plenary session of the day focused on CAR-T cells in lymphomas. *Michael R. Bishop* (University of Chicago, United States) gave an overview of anti CD19 CAR-T cell trial in relapsed/refractory DLBCLs, such as the JULIET trial showing 40% of complete response (CR) and the ZUMA-1 trial with 57% CR.

An interesting talk during the session was given by *Renier J Brentjens* (Memorial Sloan Kettering Cancer) presenting next generation anti CD-19 CAR-T cells secreting il-12 able to resist to Treg inhibition and CAR-T cells secreting the PD-1 blockade scFv.

Before the lunch break *Irene Scarfo* (Massachusetts General Hospital Cancer Center, United States) presented interesting data of activity *in vivo* of anti CD37 CAR-T cells in mantle cell lymphoma (MCL).

In the afternoon the meeting starts with the session «The Significance of Targeting the Microenvironment in Lymphoma». *Ankur Singh* (Cornell University, United States) *Uta E. Höpken* (Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Germany) and *Hélène Salmon* (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, United States) focused the attention on the importance of studying the relation between tumor and microenvironment (fibroblast, neutrophils, dendritic cells) and the impact of that in the lymphoma progression and immunity regulation. They also presented 3D organoid system for studying the GC formation, proliferation and surface marker interactions.

During the last session of the day «Follicular Lymphoma (FL): When to Treat and How to Define Early Disease» *Michael Green* (UT MD Anderson Cancer Center, United States) focused the attention on the importance of identifying early events in follicular lymphoma in order to eradicate precursor clones. Mutations in the histone acetyltransferase CREBBP are one of this early events and *Green* showed in his work how mutated FLs become addicted to HDAC3 and in consequence sensitive to specific HDAC3 inhibition. An interesting talk was given in the end of the session by *Emanuele Zucca* (Oncology Institute of Southern Switzerland, Switzerland) who presented how chemotherapy-free strategies are efficacious and safe in FL. In studies with rituximab single agents one third of patients had benefits and R^2 was even better, improving PFS compared to R. However, up to now R^2 is not superior to R-Chemo but they have significant different toxicity profile.

The next day in session «How Do Clonal Dynamics and Tumor Heterogeneity Factor into Clinical Outcome and Therapy?» *Bjoern Chapuy*, (Dana-Farber Cancer Institute, United States) focused the attention on the importance of the new genetically-defined DLBCLs subsets, with distinct pathogenetic mechanisms and outcome, to improve personalized combination therapies. *Davide Rossi* (Institute of Oncology Research, Switzerland) presented his longitudinal studies on cell free DNA of CLL under ibrutinib treatment. He showed that CLL cells resistant to ibrutinib treatment upregulate adhesion and BCR molecules having still BCR signal competence through the AKT/ERK pathway. The last talk of the session was given by *Francesco Bertoni* (Institute of Oncology Research, Switzerland) presenting the genetic landscape of the extranodal marginal zone (MALT) lymphoma. He showed how MALT lymphomas have frequent lesions in BCR/NF- κ B and NOTCH pathway; they exhibit a

different spectrum of genetic lesions when arising from different anatomical sites and have recurrent TET2 mutations associated with specific methylation signature suggesting a positive effect of epigenetic drugs therapy.

Before lunch *Filippo Spriano* (Institute of Oncology Research, Switzerland) presented his preclinical data on the first-in-class ETS inhibitor TK216. The drug showed high activity *in vitro* and *in vivo* in DLBCLs and synergized when combined with lenalidomide in the ABC-DLBCLs thanks to the ability to downregulate SPIB, an essential transcription factor for this specific subtype of lymphoma. Thanks to this data a PHASE I clinical trial for relapsed/refractory DLBCLs has been designed and will start in Switzerland and in the United States.

One fascinating talk in the session «What is the Role for Checkpoint Protein Functionality and Therapeutic Blockade in Lymphoma?» was given by *Ricky W Johnstone* (Peter MacCallum Cancer Center, Australia) who showed how immune system is important for BET inhibitor activity in lymphoma. This because PD-L1 is a direct target of BRD4 and so, among the different effect of inhibiting BRD4, BET inhibitors are also able to inhibit PD-L1 expression re-engaging host anti-tumor immune response.

Kerry J. Savage (BC Cancer Agency, Canada) in the session «How do we raise the therapeutic bar in PTCLs?» pointed the attention on the necessity of moving away from treating all PTCLs with CHOP (considered the standard therapy) mainly because of the high heterogeneity of PTCL and the high percentage of non-responder. Genetic and molecular classification for PTCL, according to him, could help in guide treatment selection and define rationale combinations.

The congress ended with the session «Transforming First-line Therapy for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma». In this session *Thomas E. Witzig* (Mayo Clinic College of Medicine, United States) gave an interesting overview of clinical trials done in DLBCLs showing how new anti-CD20 antibodies have no higher activity than rituximab and also high-dose chemo is not superior to the standard therapy R-CHOP. He also focused the attention on the importance of implementing the new genetic classification to stratify patients and to improve personalized medicine.

This captivating conference collected scientists, academics and physicians coming from all over the world providing participants with lots of stimuli for further researches. The next appointment will be the International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), which will take place in Lugano June 18th-22nd, 2019.

Correspondence:

Dr. Filippo Spriano
Institute of Oncology Research - IOR
Via Vela 6, CH-6500 Bellinzona
filippo.spriano@ior.usi.ch

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

Manuskript

- | | |
|--------------|---|
| Format | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 10'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)-zentren/Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken ➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien ➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors |
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dachzeile und Überschrift ➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen) ➤ Text mit Zwischentiteln ➤ Schlussfolgerung/Fazit |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien |
| Literatur | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Referenzen (max. 30) werden gemäss der Reihenfolge im Text arabisch nummeriert und im Text in eckige Klammern z.B. [1] gesetzt und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z.B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017. |
| Abgabe | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an <i>sabina.briner@sakk.ch</i> senden. |

Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an *sabina.briner@sakk.ch*
 - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

2018

- 01.-03.12.
Milan, I **3rd ESO-ESMO-RCE Preceptorships & Clinical Update on Rare Adult Solid Cancers**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy – raretumours@eso.net, www.eso.net
- 14.-17.12.
Limassol, CY **7th ESO Arab and Southern European Countries Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy – dmengato@eso.net, www.eso.net

2019

- 21.-23.02.
St. Gallen, CH **29. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie**
Informationen und Anmeldung: Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen
www.onkologie.kssg.ch, gabi.laesser@kssg.ch
- 27.02.-01.03.
Tel Aviv, IL **Where medical and radiation oncology meet: integrating state of the art strategies**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy – fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 20.-23.03.
Vienna, AT **16th International St. Gallen Breast Cancer Conference**
St. Gallen Oncology Conferences (SONK) – info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/bcc
- 23.-28.03.
Nauen, D **18th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy – fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 28.03.
Bern, CH **21. Schweizer Onkologiepflege Kongress: «Wenn die Chronizität akute Probleme verbirgt»**
21^{ème} Congrès Suisse des Soins en Oncologie: «Quand la chronicité cache des problèmes aigus»
21^o Congresso Svizzero di Cure Oncologiche: «Quando la cronicità nasconde dei problemi acuti»
www.onkologiepflege.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch, www.cureoncologiche.ch
- 03.-07.04.
Lima, PE **5th ESO-ESMO Latin-American Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lcarvalho@eso.net, www.eso.net
- 04.04.
Bern, CH **10th SSHO® 2019: Swiss Summit on Hemato-Oncology – 13:30-17:00**
Informationen und Anmeldung – www.ssho.ch, ellen.beitlinger@healthbook.ch
- 25.-27.04.
Warth b.
Frauenfeld, CH **23. Internationales Seminar: Palliativbetreuung von Tumorkranken, Kartause Ittingen**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch
- 14.-18.06.
Belfast, UK **3rd Masterclass on Systematic Reviews in Cancer Care, Guidelines and Research**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy – fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 27.-28.06.
Zürich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 29.-31.08.
Basel, CH **APCCC 2019: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference**
www.apccc.org
- 05.-06.09.
St. Gallen, CH **22. Internationales Seminar: Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis, OLMA Messen**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 07.11.
St. Gallen, CH **8. Prostatakarzinom-Symposium**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 21.-22.11.
Zürich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch